Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Klinische Relevanz von antimitochondrialen Antikörperprofilen (Anti M2/Anti M8) bei Patienten mit primär-biliärer Zirrhose.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEFAN MARTIN DIPPER
aus Stuttgart

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0118

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Klinische Relevanz von antimitochondrialen Antikörperprofilen (Anti M2/Anti M8) bei Patienten mit primär-biliärer Zirrhose.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
STEFAN MARTIN DIPPER
aus Stuttgart

1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. P. A. Berg
2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Jedrychowski

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhalt

Kapitel 1: 1

1.1. Einleitung 1

Kapitel 2: 8

2.1. Patientenkollektiv und Diagnostik 8

2.2. Methoden 10

Kapitel 3: Ergebnisse 11

3.1. TEIL I 11

3.2. Teil II 14

3.2.1. Verteilung 15

3.2.2. Krankheitsstadien 15

3.2.3. Immunfluoreszenz (IFL) 17

3.2.4. Komplementbindungsreaktion (KBR) 20

3.2.5. FIAX-Herz-SMPs 27

3.2.6. Immunglobuline 31

3.2.7. Einfluß einer immunsuppressiven Therapie 36

3.2.8. Alkalische Phosphatase 41

3.2.9. Histologische Befunde 43

3.3. Teil III 45

Kapitel 4: Diskussion 61

4.1. Diskussion der Krankheitsverläufe 70

Kapitel 5: Zusammenfassung 73

Kapitel 6: Abkürzungen 75

Kapitel 7: Literaturverzeichnis 76

Kapitel 1

1.1. Einleitung

Die Primär Biliäre Zirrhose (PBC) als Spätstadium der chronisch destruierenden nichteitrigen Cholangitis gehört zu den autoimmunen cholestatisch verlaufenden Lebererkrankungen mit dem Nachweis antimitochondraler Antikörper.

Die wahrscheinlich erste Beschreibung der PBC stammt aus dem Jahre 1851 (1). Hierbei wurde das Krankheitsbild einer Frau beschrieben, die Xanthelasmen an den Augenlidern sowie einen Gallenstau aufwies. Ähnliche Beschreibungen folgten und der Begriff der "Xanthomatösen Zirrhose" bürgerte sich ein. Der Name "PBC" wurde von Dauphinee und Sinclair 1949 (13) erstmals verwendet. Sherlock (49) erkannte 1959, dass der Begriff "PBC" nicht das gesammte Krankheitsbild umfasste, da sich eine Zirrhose erst in einem späten Krankheitsstadium einstellt. 1965 berichteten Walker et al. (60) über ihre Entdeckung mitochondraler Antikörper (AMA) in den Seren an PBC erkrankter Patienten und wiesen damit auf das Vorhandensein abnormer immunologischer Funktionen bei der PBC hin. Um dieselbe Zeit beschrieben Rubin, Schaffner und Popper (44) sowie Scheuer (48) die histologischen Leberveränderungen und teilten sie in vier aufeinander folgende Stadien ein. Heute wird die Diagnose aus klinischen, histologischen, biochemischen und vor allem serologischen Befunden

gestellt.
Ein Bestandteil der Diagnose ist die **histologische** Leberuntersuchung. Die ersten Veränderungen treten hierbei an den septalen und interlobulären Gallengängen auf und wurde von Rubin et al.(44) als chronische nichteitrige destruktive Cholangitis bezeichnet. Das histologische Bild ist durch eine chronische Entzündungsreaktion innerhalb eines Portalfeldes gekennzeichnet. Im Allgemeinen spielt sie sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem Gallengang ab. In manchen Portalfeldern findet man hauptsächlich Lymphozyten, gelegentlich auch hedförmig Lymphozytenaggregate. Um die Gallengänge herum stösst man auf ein chronisch entzündliches Zellinfiltrat, in dem gewöhnlich Plasmazellen, eosinophile Granulozyten sowie Makrophagen anzutreffen sind. Manchmal sind auch herdförmig Aggregate von Epitheloidzellen bzw. Epitheloidzellgranulomen nachzuweisen(34);in letzter Zeit wurde der Nachweis von Granulomen mit einer günstigeren Prognose in Verbindung gebracht (29).
Die Einteilung in vier histologische Stadien wird wie folgt vorgenommen (44, 48):
Im **Stadium I** sind die Gallengangsepithelien geschwollen und erscheinen unregelmässig, gelegentlich auch eosinophiler als gewöhnlich. Die Grenzlamelle des Portalfeldes ist noch intakt. Dieses Stadium wurde auch als "Portale Hepatitis" bezeichnet (31). Als Charakteristikum findet man weiterhin eine Verarmung an Gallengängen, weshalb dieses Stadium auch als das der "Gallengangsdestruktion" bezeichnet wird. Nakanuma (35) hat auf eine Möglichkeit der Diagnosestellung in diesem Stadium hingewiesen:das Verhältnis der Durchmesser von Arterienästen und Gallengängen kann eine Rarefizierung der Gallengänge erkennen lassen.
Schreitet der Krankheitsprozess weiter fort, zeigt sich dies zuerst an den Rändern eines Portalfeldes:man

findet hier eine Proliferation der kleinen Gallengänge. Die Zellen des entzündlichen Infiltrates dringen ins periportale Parenchym und es bilden sich sog. Peacemeal Nekrosen , für die ein enger Zusammenhang zwischen lymphohistiozytären Zellen und Leberzelluntergängen charakteristisch ist. Die Hepatozyten der zerstörten Leberzellen nehmen eine tubuläre Form an und dieses **Stadium II** wird auch als das der duktulären Proliferation bezeichnet. Klöppel (25) fand bei Patienten in diesem Stadium in 20% eine morphologische Cholestase (25). Offensichtlich ist das Abflussystem partiell obliteriert und undurchlässig.
Im weiteren Verlauf nehmen die entzündlichen Reaktionen immer mehr ab und dieses **Stadium III** wird durch kleine Lymphozytenherde als Residuen des ausgebrannten Entzündungsprozesses gekennzeichnet. So erklärt sich auch seine Bezeichnung als "Narbenstadium". Ähnlich wie die Entzündungszeichen nehmen auch die Gallengangsdestruktionen ab. Im Vordergrund stehen jetzt die meist scharf begrenzten bindegewebigen Septen, die die vergrösserten und weitgehend gallengangsfreien Portalfelder untereinander verbinden (sog. "Brückennekrosen"). Eine morphologische Cholestase findet man in 50% der Fälle (25). Im Laufe der Vernarbung kommt es zudem zu einer Verödung kleiner portaler und arterieller Gefässe mit daraus folgender Störung der Mikrozirkulation.
Der Übergang von diesem präzirrhotischen Narbenstadium zur Zirrhose erfolgt fliessend und im allgemeinen herdförmig. Typischerweise treten gefässführende Bindegewebssepten auf und es kommt zu einer Aufhebung der normalen Leberarchitektur. Eine morphologische Cholestase findet man in diesem **Stadium IV** in 95% der Fälle (25). Da die regeneratorische Potenz des verbliebenen Parenchyms gering ist, bilden sich auf der Leberoberfläche keine groben Höcker, sondern es kommt

nur zu den für die PBC charakteristischen flachen grünlichen Erhebungen.

Die PBC kann also als eine Krankheit mit unklarer Ätiologie bezeichnet werden, die bevorzugt Frauen mitttleren Alters befällt und die durch eine allmähliche Verminderung der Gallensekretion charakterisiert ist, welche aus der Zerstörung der kleinen Gallengänge in der Leber resultiert. Die aufgestauten Gallenbestandteile akkumulieren in der Leber und sind dadurch, wie auch das Fehlen der Galle im Darm, für den grössten Teil der Symptome verantwortlich (20) .

Folgende demographische Kennzeichen der Erkrankung sind bekannt: Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung beträgt 50-55 Jahre, die jährliche Neuerkrankungsrate wurde für England mit ca. 50 Fällen pro Million Einwohner ermittelt (19,59). Es liegen Berichte über das gehäufte Auftreten der Erkrankung in einer Familie vor (20), wobei der Nachweis einer speziellen HLA-Marker- Erhöhung nicht gelang.

Klinische Kennzeichen sind: In ca. 60% der Fälle ist der Beginn der Erkrankung schleichend (50). Leitsymptom ist der Juckreiz (51), der besonders nachts oder an bedeckten Körperpartien auftritt. An zweiter Stelle der Beschwerden steht eine leichte Ermüdbarkeit (30). Ein Ikterus tritt im Allgemeinen erst in einem späten Stadium auf (49). Eine Hepatomegalie findet man etwa bei der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, jedoch meist geringer Ausprägung (20). Zirrhosezeichen der Haut wie Palmarerythem und Eppingersternchen oder eine portale Hypertension findet man während der Frühform selten. Eine Hautpigmentierung ohne Zusammenhang mit einer Gelbsucht oder abnormen Eisenreaktion tritt gelegentlich auf (50). Xanthome sind seltene Befunde und fallen in den Falten der Handinnenflächen bei Cholesterinspiegeln oberhalb 600-

800 mg/dl auf (50). In späteren Stadien findet man sie auch an Ellbogen und Knien. Im Gegensatz dazu findet man Xanthelasmen häufig und unabhängig vom Cholesterinspiegel. Das gemeinsame Auftreten von PBC und anderen Erkrankungen wie Sjögren-Syndrom (2), Sklerodermie (36), Rheumatoide Arthritis (11), autoimmune Thyreoiditis (42), renale tubuläre Azidose (37) und systemischer Lupus erythematodes haben zu Spekulationen über einen gemeinsamen pathogenetischen Hintergrund angeregt (20). Bei fast allen Patienten mit fortgeschrittener PBC vermindern sich Speichel- und Tränenproduktion (2).
Unter den **biochemischen** Befunden ist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (AP) das wichtigste Kriterium (20). Die Werte können auf das 2-10-fache der Norm ansteigen, jedoch besteht keine Korrelation zur Prognose. Als weiterer wichtiger Befund gilt die isolierte Erhöhung des Serumimmunglobulins vom IgM-Typ (9). Als Ursache hierfür wird eine Störung der Konversion von IgM zu IgG angesehen(5). Das Serumbilirubin steigt meist im späteren Krankheitsverlauf an(20). Eine Transaminasenerhöhung ist ein unspezifischer Befund und somit für die Diagnosestellung unerheblich. Die Bedeutung der **serologischen** Untersuchungen, besonders der Nachweis antimitochondraler Antikörper(AMA), wurde in den letzten Jahren erkannt(5,22). Zur Diagnose der PBC werden heute drei verschiedene mitochondrale Antigene und die gegen sie gerichteten Antikörper verwendet:
Das M2 Antigen, das locker an die Innenseite der Mitochondrienmembran gebunden ist(47).
Das M4 Antigen, das auf der äusseren Mitochondrienmembran liegt und seine Aktivität unter Trypsinbehandlung nur gering vermindert(4,45,47).
Das M8 Antigen,das ebenfalls mit der äusseren Mitochondrienmemran assoziiert ist(6).
Es konnte gezeigt werden, daß diesen drei Antigenen

verschiedene klinische Subgruppen der PBC zugeordnet werden können.
Der anti M2 Antikörper konnte bei allen drei Gruppen in nahezu 100% mit dem sensitiven fluoromtrischen Immunoassay nachgewiesen werden(22,62). Die Gruppe, bei der nur anti M2 Antikörper nachgewiesen werden können, wird als Form I PBC bezeichnet (7). Eine zweite Gruppe, bei der mit derselben Methode zusätzlich der anti M4 und der anti M8 Antikörper nachgewiesen werden können, wird als Mischform (MF) bezeichnet (7). Eine dritte Gruppe, bei der der anti M2 und der anti M8 Antikörper, nicht jedoch der anti M4 Antikörper nachweisbar sind, ist ebenfalls klassifiziert (62) und wird als Form II PBC/CAH bezeichnet. Neben qualitativen serologischen Unterschieden der drei Untergruppen gibt es auch quantitative: Die Mischform wies bei der Komplementbindungsreaktion (KBR) mit dem M8 Antigen durchwegs höhere Titer auf als die Form II PBC (62). Bei biochemischen Untersuchungen zeigten Form I wie Form II-Seren eine ausschliesliche Erhöhung der Immunglobuline vom IgM-Typ, während bei der MF neben einer Erhöhung der IgM-Globuline ebenso die der IgG-Globuline auffällt. Auch hinsichtlich der Bilirubinerhöhung gibt es ähnliche Befunde bei Patienten mit Form I und Form II PBC, während bei Seren von Patienten mit der MF dieser Anstieg fehlt (4). Auffallend ist die unterschiedliche Prognose der Untergruppen:ähnelt die Prognose der MF der der chronisch aktiven Hepatitis (CAH) (38,39) die im Spätstadium zur postnekrotischen Leberzirrhose führen kann (24), ist die Prognose der Form I PBC relativ günstiger. Der prognostische Verlauf der Form II PBC/CAH ist günstiger als die MF und weniger günstig als die Form I (62). Von 12 Patienten (62) mit Form I PBC waren nach einem Zeitraum von 5-13 Jahren 6 Patienten im histologischen Stadium II, 4 im Stadium

III und 2 im Stadium IV. Im Gegensatz dazu waren aus einer Gruppe gleicher Grösse von Form II Patienten nach demselben Zeitraum 4 Patienten im Stadium IV verstorben, 4 weitere lebten noch im Stadium IV, drei waren im Stadium III und einer im Stadium II (62). Es zeigte sich, dass Patienten ohne Nachweis von anti M8 Antikörpern länger im histologischen Stadium I verharren als die mit anti M8 Nachweis (7).

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Teile:
Teil I zeigt eine Anzahl histologisch gesicherter PBC Erkrankungen, wo AMA weder in der Immunfluoreszenz (IFL) noch in der KBR nachweisbar waren.
Teil II zeigt einen Vergleich serologischer, biochemischer und morphologischer Befunde von Patienten mit Form I PBC und Form II PBC/CAH. Insbesondere ist Frage von Interesse, ob weitere Hinweise auf eine stärkere Krankheitsaktivität bei der Form II PBC hindeuten und ob die Bestimmung der Immunglobuline eine Zuordnung zu dieser Gruppe ermöglicht.
Teil III umfaßt sechs Kasuistiken mit Abweichungen von der Norm.

Kapitel 2

2.1. Patientenkollektiv und Diagnostik

Sämtliche Ergebnisse stützen sich auf Untersuchungen an Patienten, deren Seren zur Testung mit Markerantigenen ins Immunpathologische Labor der Universität Tübingen (Prof. Dr. P.A. Berg) geschickt worden waren.

Teil I der Ergebnisse stützt sich auf Befunde von 200 Patienten, die in Kliniken und von niedergelassenen Ärzten behandelt wurden. Die Einteilung in 4 histologische Stadien wurde nach Popper (44) und Scheuer (48) vorgenommen.
Teil II der Ergebnisse basiert auf Befunden von 44 Patienten des DRK-Krankenhauses in Hamburg, wobei die morphologischen Leberuntersuchungen von Prof. Kloeppel am Pathologischen Institut der Universität Hamburg durchgefÜhrt wurden. Um die Rolle der Immunglobuline zu untersuchen, wurde das Kollektiv um weitere 37 auf 81 Patienten erweitert, deren Seren im Immunpathologischen Institit der Universität Tübingen mit Markerantigenen getestet worden waren. Zur Korrelation der histologischen Ergebnisse mit klinisch-serologischewn Daten wurden zwei histologische Stadienbezeichnungen verwendet:Frühform (Stadien I und II) und Spätform (Stadien III und IV).
Teil III stellt sechs Krankheitsverläufe von Patienten mit Form I PBC und Form II PBC/CAH vor.
Allen beteiligten Ärzten ist für die Überlassung klinischer Daten zu danken.

Im Teil I wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Nachweis

a. von AMA in der IFL

b. von anti M2 und anti M8 in der KBR

c. von anti M2 im ELISA

d. von anti M9 im ELISA

Im Teil II wurden folgende Parameter untersucht:

1. bei 44 Patienten

   Nachweis

   a. von AMA, ANA und SMA in der IFL

   b. von anti M2,anti M8 und Herz-SMPs in der KBR

   c. von Herz-SMPs im FIAX

   d. von anti M8 im ELISA

   e. einer eventuellen Erhöhung von AP und Bilirubin

2. bei 37 Patienten

   Nachweis

   a. von AMA in der IFL

   b. von anti M2 und anti M8 in der KBR

   c. von anti M8 im ELISA

   d. einer eventuellen Erhöhung von AP,Bilirubin und der Immunglobuline IgM, IgA und IgG.

3. bei 81 Patienten

   Nachweis einer eventuellen Erhöhung der

Immunglobuline IgM, IgA und IgG.
Alle Seren wurden zum Ausschluß einer Mischform auf das Fehlen von anti M4 hin in der KBR untersucht.

2.2. Methoden

In der Immunfluoreszenz (IFL) wurden Autoantikörper gegen Mitochondrien, glatte Muskulatur und Kerne nach den in der WHO festgelegten Methode (33) bestimmt. In der KBR wurden Autoantikörper gegen ein Antigen der inneren Mitochondrienmembran (M2) sowie gegen zwei Antigene der äußeren Mitochondrienmembran (M8 und M4) nachgewiesen. Als Antigene dienten hierzu aus Rinderherz und Rattenleber präparierte submitochondrale Partikel (SMPs) (3, 5) und eine nach Sayers et al. isolierte mitochondrale ATPase Fraktion (46). Die Präparation des M8 Antigens erfolgte nach Berg et al. (7). Die Antikörper gegen SMPs im FIAX wurden nach der Methode von Klein et al. (22) bestimmt. Gewertet wurde die Anzahl der positiven Signale, um reproduzierbare Werte zu erhalten. Die ELISA Untersuchungen wurden nach folgenden Methoden durchgeführt:

a. anti M2 Klein,R. (Publikation in Vorbereitung)

b. anti M4 " (")

c. anti M8 Oehring,J. (")

d. anti M9 Klein,R. (23)

Die AP wurde nach der Methode nach Rick et al. (43) bestimmt.

Kapitel 3
Ergebnisse

3.1. TEIL I

I F L	K B R		E L I S A	
AMA	anti M2	anti M8	anti M2	anti M9
0	0	0	0	+

Tab. 1 Serologisches Muster bei 6 von 200 Patienten(= 3%) ohne AMA-Nachweis in IFL, KBR und ELISA anti M2. ELISA anti M9 positiv.

Tab. 1 zeigt das serologische Muster einer Gruppe von 6 von 200 Patienten (=3%), deren Seren ausschließlich anti M9 Antiklörper aufwiesen. Weder in der IFL noch in der KBR noch im ELISA mit nur 1:500 verdünnten Patientenserum waren anti M2 bzw. anti M8 Antikörper nachweisbar. Histologisch waren 4 der 6 Patienten (=66%) in Stadium I, ein Patient wies morphologisch Zeichen sowohl von Stadium I als auch II auf und ein Patient war in Stadium II.

IFL	KBR	ELISA		
AMA	anti M2	anti M8	anti M2	anti M9
0	0	0	+	+/0

Tab. 2 Serologisches Muster bei 23 von 200 Patiente
12%) ohne AMA-Nachweis in IFL oder KBR.Anti
Nachweis im ELISA,gelegentlicher anti M9-
Nachweis im ELISA.

Tab. 2 zeigt das serologische Muster einer Gruppe von 23 von 200 Patienten (=12%), in deren Seren AMA weder in der IFL noch in der KBR nachzuweisen waren. Lediglich im sehr sensiblen ELISA-Test konnten anti M2 nachgewiesen werden. 70% der Seren reagierten mit M9 Antigenen im ELISA- Test positiv.

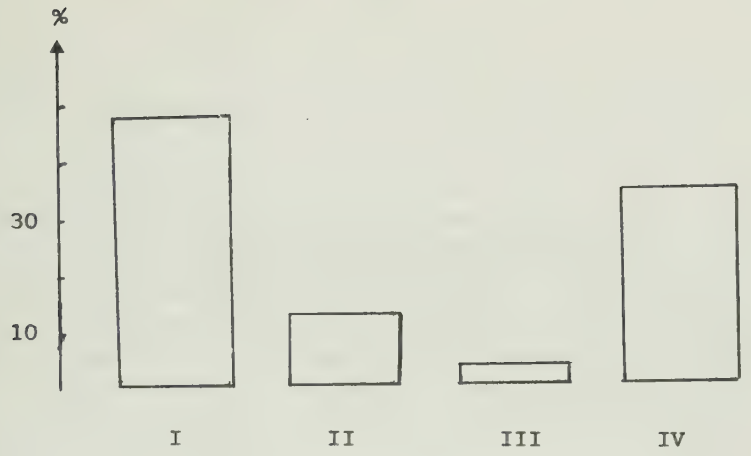


Abb. 1 Verteilung der 23 Patienten auf 4 histo= logische Stadien,die antimitochondrale Antikörper weder in der IFL noch in der KBR aufwiesen.Anti M2 und anti M9 waren im ELISA nachweisbar.

Abb. 1 zeigt die Verteilung auf histologische Stadien bei den 23 Patienten,deren serologisches Muster aus Tab. 2 ersichtlich ist.
Hiernach befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung 11 (=48%) Patienten im Stadium I,3 (=13%) Patienten in Stadium II, nur 1 (=4%) Patient in Stadium III und 8 (=35%) Patienten in Stadium IV.

Abb. 1 zeigt die Verteilung der 23 Patienten auf vier histologische Stadien, bei denen anti M2 nur im ELISA-Test nachgewiesen werden konnten. 11 Patienten (48%) waren in Stadium I, 3 Patienten (13%) in Stadium II, 1Patient (4%) in Stadium III und 8 Patienten (35%) in Stadium IV.

3.2. Teil II

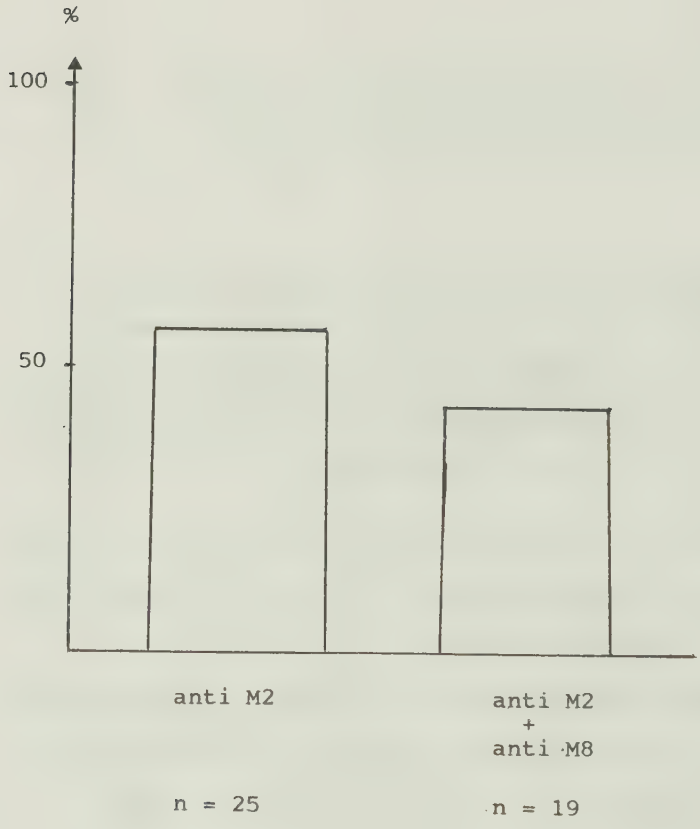


Abb. 1: Verteilung der PBC-Seren nach verschiedenen Antikörper-Mustern (anti M2 und anti M2 + anti M

3.2.1. Verteilung

Abb. 1 zeigt die Zuordnung von 44 Patienten mit PBC in Form I und Form II PBC. Während 25 Patienten (57%) ausschließlich Antikörper gegen anti M2 aufwiesen, zeigten 19 Patienten (43%) Antikörper gegen anti M2 wie gegen anti M8 in der KBR und zählten zur Form II.

3.2.2. Krankheitsstadien

Auf Abb. 2 erkennt man das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Untersuchung. 72% der Patienten (18 P.) mit Form I waren im histologischen Frühstadium gegenüber 53% der Patienten (10 P.) mit Form II. 28% (7 P.) der ersten Gruppe und 47% (9 P.) der zweiten Gruppe waren im Spätstadium.

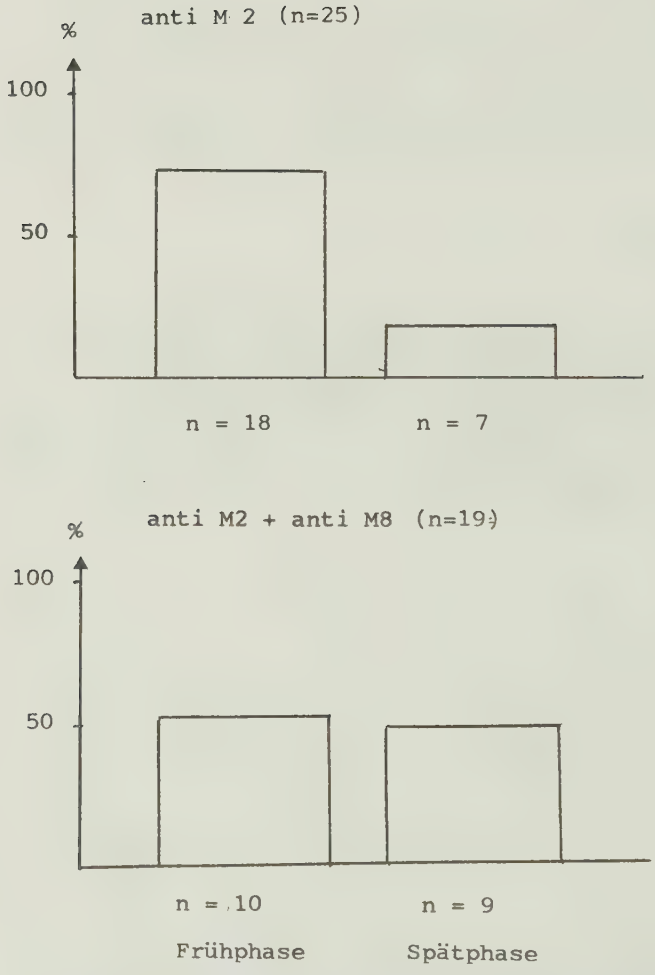


Abb. 2 Verteilung auf Früh- und Spätphasen

3.2.3. Immunfluoreszenz (IFL)

a. Antimitochondrale Antikörper (AMA)
Abb. 3 zeigt AMA bei 72 % (13 P.) der Patienten der ersten Gruppe in der IFL während der Frühform und bei 90 % (9 P.) der Patienten der zweiten Gruppe. Während der Spätform wurden AMA bei 86 % der Patienten (6 P.) der ersten Gruppe und bei 90 % der Patienten (8 P.) der zweiten Gruppe nachgewiesen.

b. Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA)
Auf derselben Abbildung finden sich SMA in der ersten Gruppe bei 17 % der Patienten (3 P.) und bei 50 % der Form II Patienten (5 P.) während der Frühform sowie in 29 % (2 P.) bei der ersten Gruppe und bei 11 % (1 P.) der zweiten Gruppe während der Spätform.

c. Antikörper gegen Kerne (ANA)
Bei Patienten der ersten Gruppe wurden in 11 % der Fälle (2 P.) und bei Patienten der zweiten Gruppe in 10% der Fälle (1 P.) während der Frühphase ANA nachgewiesen. Während der Spätphase fanden sich bei 14 % (1 P.) der Patienten der ersten Gruppe sowie bei 11 % (1P.) der Patienten der zweiten Gruppe ANA.

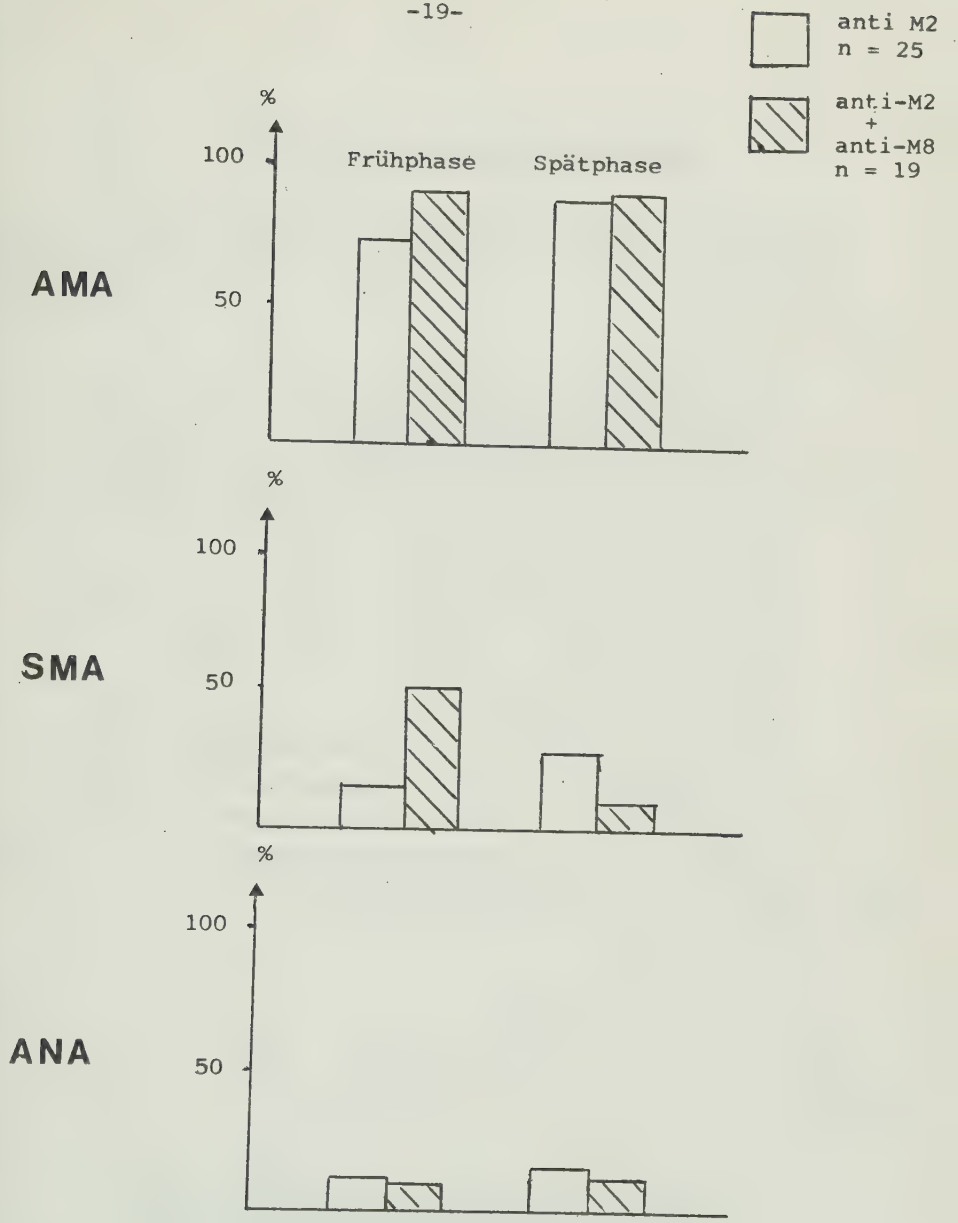


Abb. 3 Immunfluoreszenzmuster bei anti M2 bzw. anti M2 + anti M8 positiven Seren, in Früh- und Spätphasen eingeteilt

3.2.4. Komplementbindungsreaktion (KBR)

Bei der Untersuchung mit aus Rinderherz präparierten submitochondralen Partikeln ergab sich folgendes Bild (Abb.4a,4b) :

a. Frühphase
   Von 18 Patientenseren der ersten Gruppe (Form I) zeigten 50% (9 Seren) keine Reaktion, dagegen wiesen alle Seren der zweiten Gruppe (Form II) eine Reaktion > 1/64 in der KBR auf. Bei der Verdünnung 1/64 reagierten weder Seren der ersten noch die der zweiten Gruppe. In der Verdünnungsstufe 1/128 reagierten aus der ersten Gruppe 17% (3 S.), in der zweiten Gruppe 10% (1 S). In der Verdünnungsstufe 1/256 zeigten aus der ersten Gruppe 17% (3 S.) eine Reaktion, aus der zweiten Gruppe 10% (1 S.) . Einen höheren Antikörpertiter von 1/512 wiesen in der ersten Gruppe 11% (2 S.), in der zweiten 20% (2 S.) der Seren auf. In der höchsten Verdünnungsstufe 1/1024 reagierten aus der ersten Gruppe 5% (1 S.), aus der zweiten Gruppe 60% (6 S.).

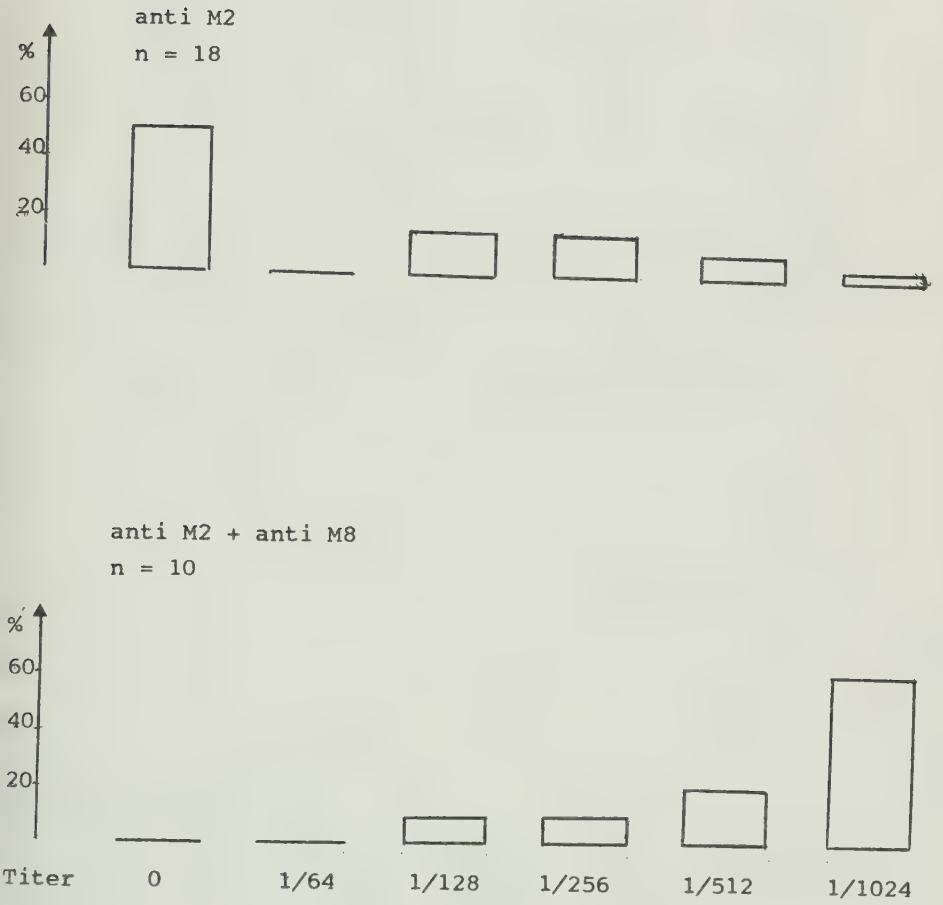


Abb. 4a Verteilung der in der KBR mit Herz-SMPś reagierenden anti M2 bzw. anti M2 + anti M8 positiven Seren während der Frühphase

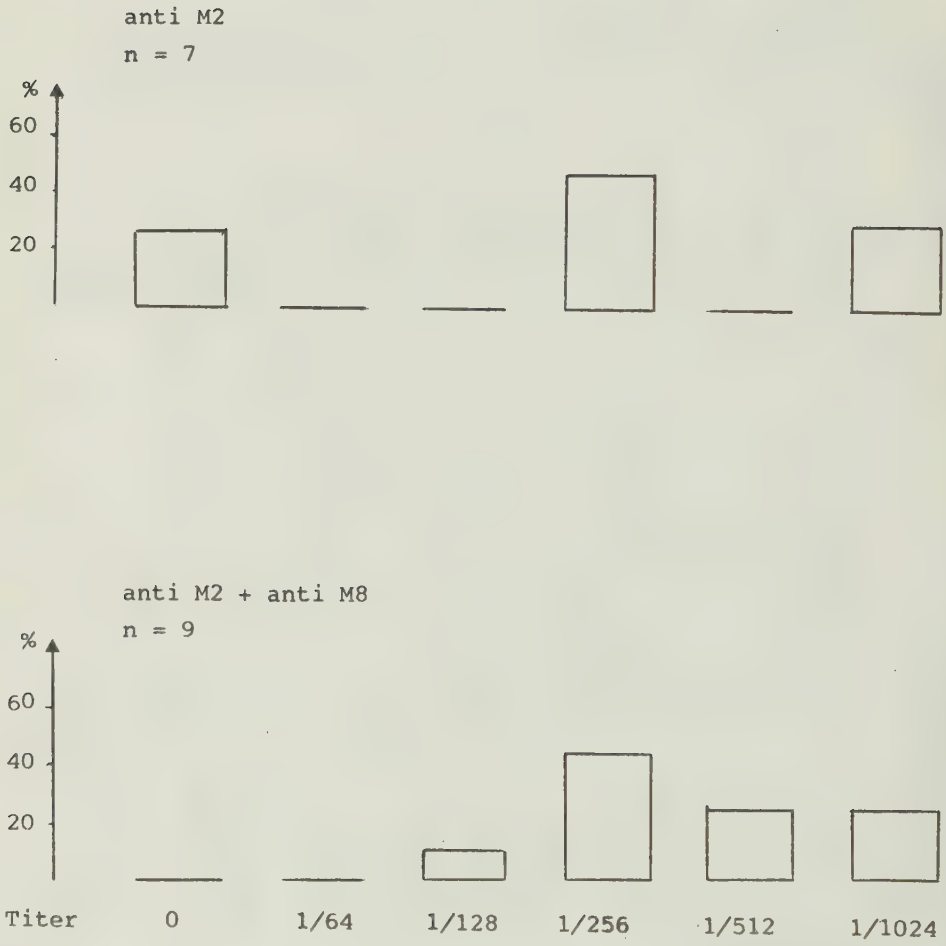


Abb. 4b Verteilung der in der KBR mit Herz-SMPś reagierenden anti M2 bzw. anti M2 + anti M8 positiven Seren während der Spätphase

b. Spätphase

Von 7 Patientenseren der ersten Gruppe (Form I) zeigten in dieser Phase 29% (2 Seren) keine Reaktion, jedoch reagierten alle 9 Seren der zweiten Gruppe (Form II) mit einem Titer >1/64 . In der Verdünnungsstufe 1/64 reagierten weder Seren der ersten noch die der zweiten Gruppe. In der Verdünnung 1/128 reagierte kein Serum der ersten Gruppe, hingegen 10% (1 S.) der zweiten Gruppe. Bei weiterer Verdünnung auf 1/256 zeigten 42% (3 S.) der ersten und 44% (4 S.) der zweiten Gruppe eine Reaktion. Einen Antikörpertiter von 1/512 wies kein Serum der ersten Gruppe, jedoch 22% (2 S.) der zweiten auf. In der höchsten Verdünnungsstufe 1/1024 reagierten 29% (2 S.) der ersten und 22% (2 S.) der zweiten Gruppe.

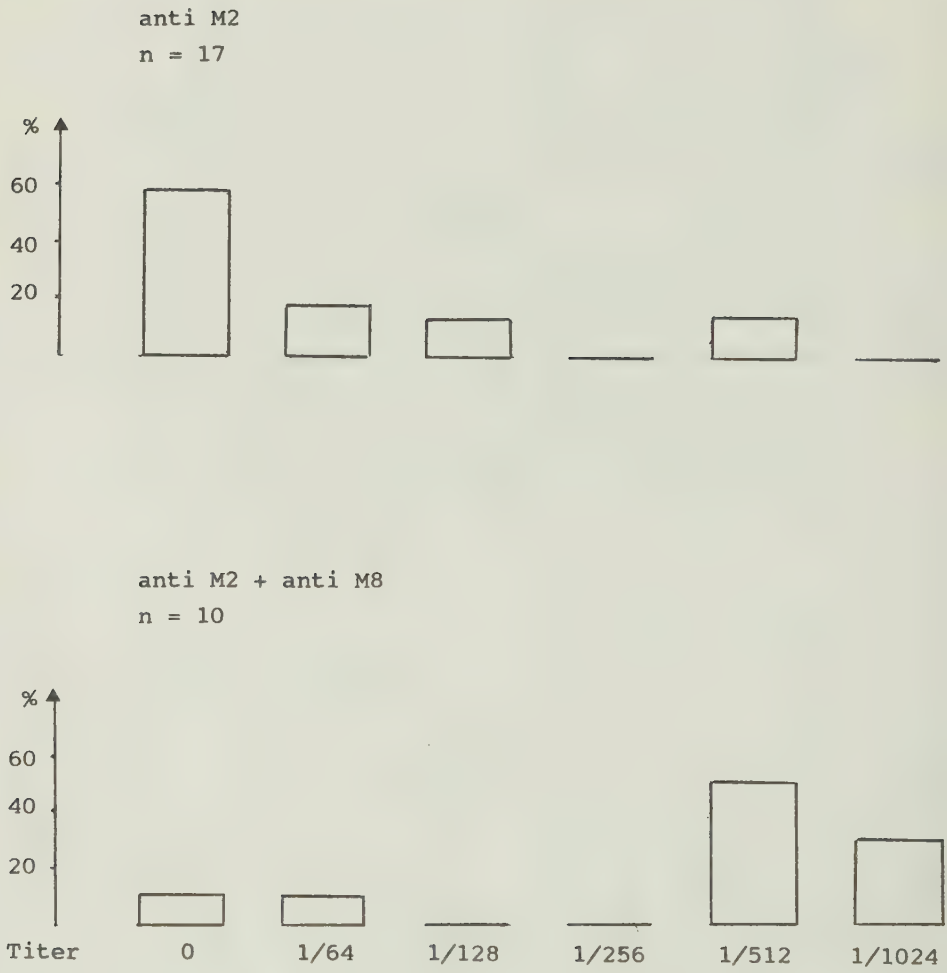


Abb. 4c Verteilung der in der KBR nit Herz ATP-ase reagierenden anti M2 bzw. anti M2 + anti M8 positiven Seren während der Frühphase

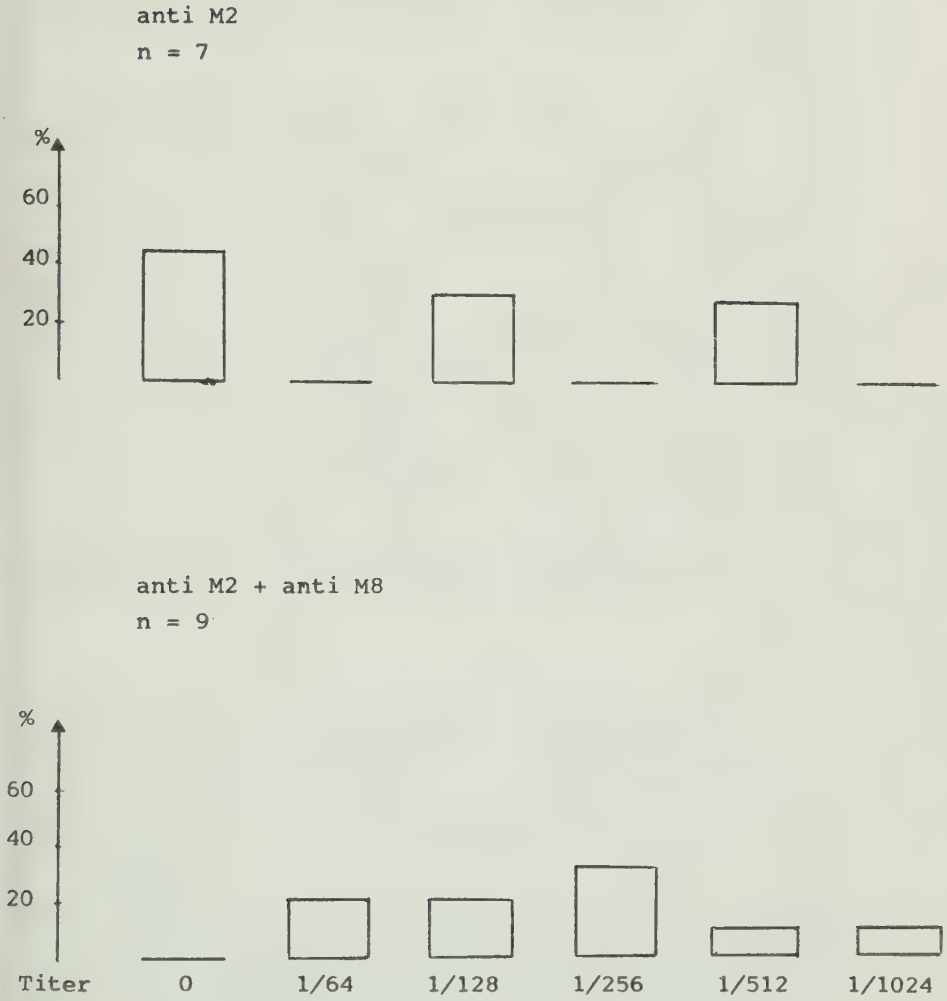


Abb. 4d Verteilung der inder KBR mit Herz ATP-ase reagierenden anti M2 bzw. anti M2 + anti M8 positiven Seren während der Spätphase

Bei der Untersuchung mit einer nach Sayers et al. isolierten mitochondralen ATP-ase Fraktion ergab sich folgendes Bild (Abb.4c, 4d) :

c. Frühphase

Von 17 Seren der ersten Gruppe (Form I) zeigten 58% (10 S.) keine Reaktion mit M2, 10% (1 S.) der zweiten (Form II) reagierten ebenfalls nicht. 18% (3 S.) der ersten Gruppe agglutinierten in der Verdünnungsstufe 1/64 , 10% (=1 S.) der zweiten reagierten in derselben Verdünnungsstufe. 12% (2 S.) der ersten Gruppe zeigten bei einer Verdünnung von 1/128 eine Reaktion, aus der zweiten Gruppe reagierte kein Serum. Bei der Verdünnung von 1/256 agglutinierten weder Seren der ersten noch die der zweiten Gruppe. In der Verdünnungsstufe 1/512 agglutinierten 12% (2 S.) der ersten gegenüber 50% (5 S.) der zweiten Gruppe. Bei der höchsten Verdünnungsstufe von 1/1024 reagierte kein Serum der ersten, jedoch 30% (3 S.) der zweiten Gruppe.

d. Spätphase

Von 7 Seren der ersten Gruppe (Form I) zeigten mit M2 in diesem Stadium 42% (3 S.) keine Reaktion, während alle 9 Seren der zweiten Gruppe (Form II) positiv reagierte. Kein Serum der ersten Gruppe agglutinierte bei einer Verdünnung von 1/64 , 22% (2 S.) der zweiten Gruppe reagierten in dieser Stufe. In der Verdünnungsstufe 1/128 reagierten 29% (2 S.) der ersten und 22% (2 S.) der zweiten Gruppe. Kein Serum der ersten Gruppe agglutinierte bei der Verdünnung 1/256, während 33% (3S.) der zweiten Gruppe reagierten. Bei Verdünnung von 1/512 reagierten 29% (2 S.) der ersten und 11% (1 S.) der zweiten Gruppe. In der höchsten Verdünnungsstufe von 1/1024 agglutinierten kein Serum der ersten und 11% (1 S.) der Seren der zweiten Gruppe.

3.2.5. FIAX-Herz-SMPs

Frühstadium		Spätstadium	
IgG	IgM	IgG	IgM
13	8	43	8
103	67	47	20
95	25	71	28
100	25	95	11
15	0	35	2
12	2	55	19
113	8	44	28
54	86		
104	17		
111	32		
87	27		
15	33		
37	55		
73	32		
13	19		
5	0		
2	0		

Tab. 1 FIAX-Signal-Einheiten bei 24 Patienten mit Form I-PBC in verschiedenen Krankheitsstadien

Frühstadium		Spätstadium	
IgG	IgM	IgG	IgM
41	64	131	37
59	3	104	25
76	149	101	40
100	31	38	3
161	84	32	4
78	32	81	15
180	26	59	8
149	59	64	8
119	46		
49	27		

Tab. 2 FIAX-Signal-Einheiten bei 18 Patienten mit F
II-PBC/CAH in verschiedenen Krankheitsstadie

Aus Tab. 1 sind die FIAX-Signale der Patienten mit Form I PBC ersichtlich. Es wurde zwischen histologischem Früh- und Spätstadium unterschieden. Tab. 2 zeigt FIAX-SignalEinheiten der Patienten miu Form II PBC/CAH. Werden nur FIAX-Signal-Einheiten >10 als positiv gewertet, ergibt sich Tab. 3.

		IgM	IgG	IgM + IgG	0
anti M2	früh	0	4	11	2
	spät	0	2	5	0
anti M2 + anti M8	früh	0	2	8	0
	spät	0	4	4	0

Tab. 3 FIAX Herz-SMPs
(FIAX-Signal-Einheiten $\geq$ 10 = positiv)

Bei Patienten der ersten Gruppe (Form I) wurde ein positives Signal während des Frühstadiums in 88% der Fälle (15 Seren) beobachtet (Tab.3.), im Spätstadium in 100% (7 S.), bei denen der zweiten Gruppe (Form II) traten in 100% bei Früh- und Spätstadien (10 bzw. 8 S.) positive Signale auf. Kein positives Signal trat ausschließlich bei der ersten Gruppe im Frühstadium in 12% (2 S.) der Fälle auf. Bei weiterer Untersuchung der positiven Signale ergibt sich folgendes Bild: IgM und IgG Signale gleichzeitig traten bei der ersten Gruppe im Frühstadium in 65% der Fälle (11 S.), im Spätstadium in 71% (5 S.)auf. Bei der zweiten Gruppe traten im Frühstadium in 80% der Fälle (8 S.), im Spätstadium in 50% der Fälle (4 S.) beide Signale gemeinsam auf. Ein isoliertes Auftreten von IgG Signalen trat in der ersten Gruppe im Frühstadium in 24% der Fälle (4 S.), im Spätstadium in 29% (2 S.) auf. Bei der zweiten Gruppe wurden IgG Signale isoliert im Frühstadium in 20% (2 S.), im Spätstadium in 50% der Fälle (4 S.) beobachtet. Ein isoliertes Auftreten von IgM Signalen wurde in keinem Fall beobachtet.

3.2.6. Immunglobuline

Die Untersuchung der Immunglobuline wurde ausschließlich an den Seren von Patienten ohne immunsuppresive Therapie vorgenommen.

a. Immunglobuline vom IgM-Typ
   Aus Abb. 6a geht hervor, daß bei der Form I PBC die Immunglobuline vom IGM-Typ sowohl in der Frühphase als auch in der Spätphase über den oberen Normwert von 250 mg/dl erhöht sind. Während der Frühphase war diese Erhöhung in 93 %, während der Spätphase in 86 % nachweisbar. Liegt der Mittelwert im Frühstadium bei419 m g/dl und bewegen sich die Einzelwerte zwischen 108 und 863 mg/dl (Standardabweichung : 218 mg/dl), liegen die entsprechenden Werte für das Spätstadium höher. Der Mittelwert beträgt 356 mg/dl, die Einzelwerte liegen zwischen 166 und 796 mg/dl mit einer Standardabweichung von 204 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Aus Abb. 6b) geht die Verteilung der Werte der Form II PBC/CAH hervor. Bei dieser Form tritt eine Erhöhung der Immunglobuline vom IgM-Typ über die Norm in 88% während der Frühform und in 70% während der Spätform auf. Der Mittelwert während der Frühform beträgt 346 mg/dl, die Einzelwerte liegen zwischen 142 und 966 mg/dl bei einer Standardabweichung von 136 mg/dl. Für die Spätform gilt ein Mittelwert von 383 mg/dl, die Einzelwerte liegen zwischen 159 und 668 mg/dl bei einer Standardabweichung von 166 mg/dl. Der Unterschied der beiden Mittelwerte ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

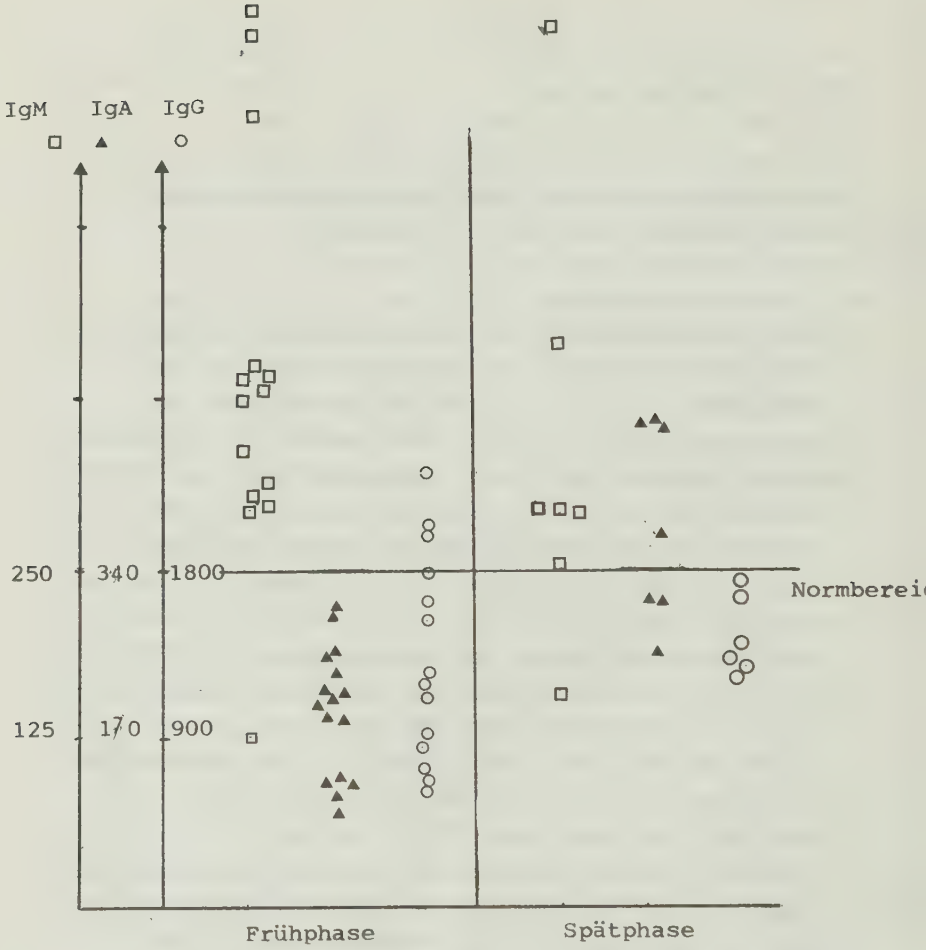


Abb. 6a Immunglobulintiter bei 23 Patienten mit anti M2 positiven Seren ohne immun= suppresive Therapie in verschiedenen Krankheitsstadien (mg/dl)

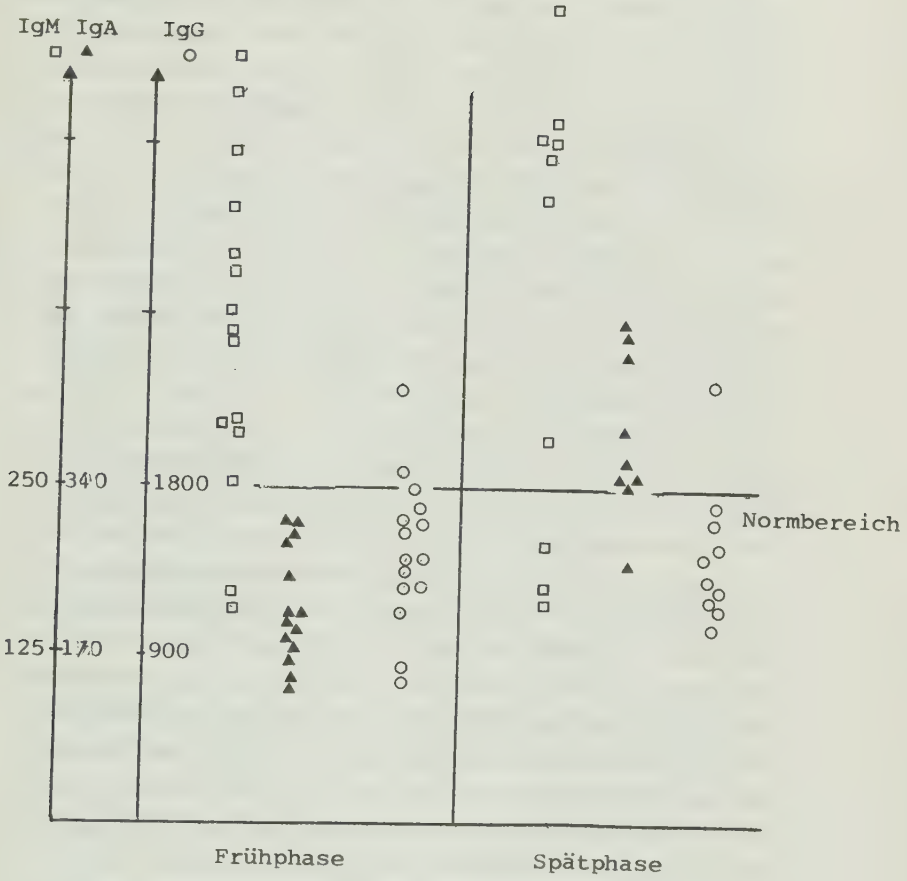


Abb. 6b Immunglobulintiter bei 23 Patienten mit anti M2 + anti M8 positiven Seren ohne immunsuppresive Therapie in verschiedenen Krankheitsstadien (mg/dl)

b. Immunglobuline vom IgA-Typ
Aus Abb. 6a) ist ein Unterschied der Einzelwerte während Früh- und Spätphase bei Patientenseren der ersten Gruppe erkennbar:Während der Frühphase liegen sämtliche Werte innerhalb des Normbereiches zwischen 60 und 340 mg/dl, bei der Spätphase liegen dagegen 57% oberhalb der Norm (Form I). Der Mittelwert beträgt 196 mg/dl während der Frühform bei Einzelwerten zwischen 99 und 303 mg/dl und eriner Standardabweichung von 63 mg/dl, während der Spätform beträgt der Mittelwert 383 mg/dl bei Einzelwerten zwischen 254 und 485 mg/dl und einer Standardabweichung von 98 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist signifikant ($p < 0,05$). Auf der Abb. 6b) sind die Einzelwerte der Patienten der zweiten Gruppe (Form II PBC/CAH) aufgetragen. Auch hier ist ein Unterschied der Einzelwerte während der verschiedenen Phasen zu beobachten:Während der Frühphase liegen sämtliche Werte innerhalb des Normbereiches, während der Spätphase dagegen sind 89% über die Norm erhöht. Bei Seren von Frühformpatienten beträgt der Mittelwert 215 mg/dl bei Einzelwerten zwischen 134 und 301 mg/dl und einer Standardabweichung von 57 mg/dl. Bei Seren der Spätformpatienten beträgt der Mittelwert 389 mg/dl bei Einzelwerten zwischen 262 und 498 mg/dl und einer Standardabweichung von 80 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Früh-und Spätform ist bei Form II PBC/CAH-Seren signifikant ($p < 0,05$).

c. Immunglobuline vom IgG-Typ Aus Abb. 6a) geht hervor, daß bei Patienten der ersten Gruppe die Immunglobuline vom IgG-Typ sich unabhängig vom Krankheitsstadium innerhalb des Normbereiches zwischen 600 und 1800 mg/dl bewegen. Im

Frühstadium ist dies in 79%, im Spätstadium in 100% der Fall. Der Mittelwert für Seren von Patienten im Frühstadium berträgt 1373 mg/dl bei Einzelwerten zwischen 785 und 2280 mg/dl und einer Standardabweichung von 527 mg/dl. Bei Patienten des Spätstadiums beträgt der IgG- Mittelwert 1443 mg/dl bei Einzelwerten zwischen 1240 und 1739 mg/dl und einert Standardabweichung von 204 mg/dl. Der Unterschied der beiden Mittelwerte ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Aus Abb. 6b) geht die Verteilung der Immunglobuline vom IgG-Typ bei Patienten der zweiten Gruppe hervor. Unabhängig vom Krankheitsstadium liegen die Werte überwiegend innerhalb des Normbereiches Während der Frühphase ist dies in 87%, während der Spätphase in 90% der Fall. Der Mittelwert der Patientenseren während der Frühphase berträgt 1476 mg/dl bei Einzelwerten zwischen 777 und 2349 mg/dl und einer Standardabweichung von 397 mg/dl. Bei Patientenseren des Spätstadiums liegt der Mittelwert bei 1446 mg/dl, die Einzelwerte zwischen 1074 und 2363 mg/dl bei einer Standardabweichung von 369 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

3.2.7. Einfluß einer immunsuppressiven Therapie

a. auf Immunglobuline vom Typ des IgA
Um die Auswirkung einer immunsuppressiven Therapie auf Immunglobuline vom Typ des IgA zu untersuchen, wurde dem Kollektiv der 46 nicht therapierten ein zweites Kollektiv von 35 therapierten Patienten gegenübergestellt. Die Therapie bestand aus Kortikosteroiden (Prednisolon) oder aus Azathioprin bzw. einer Kombination beider Medikamente. Die Dosierung des Prednisolon lag zwischen 2 und 10 mg, die des Azathioprins zwischen 25 und 600 mg pro Tag. Die Behandlungsdauer betrug in jedem Fall über ein Jahr.

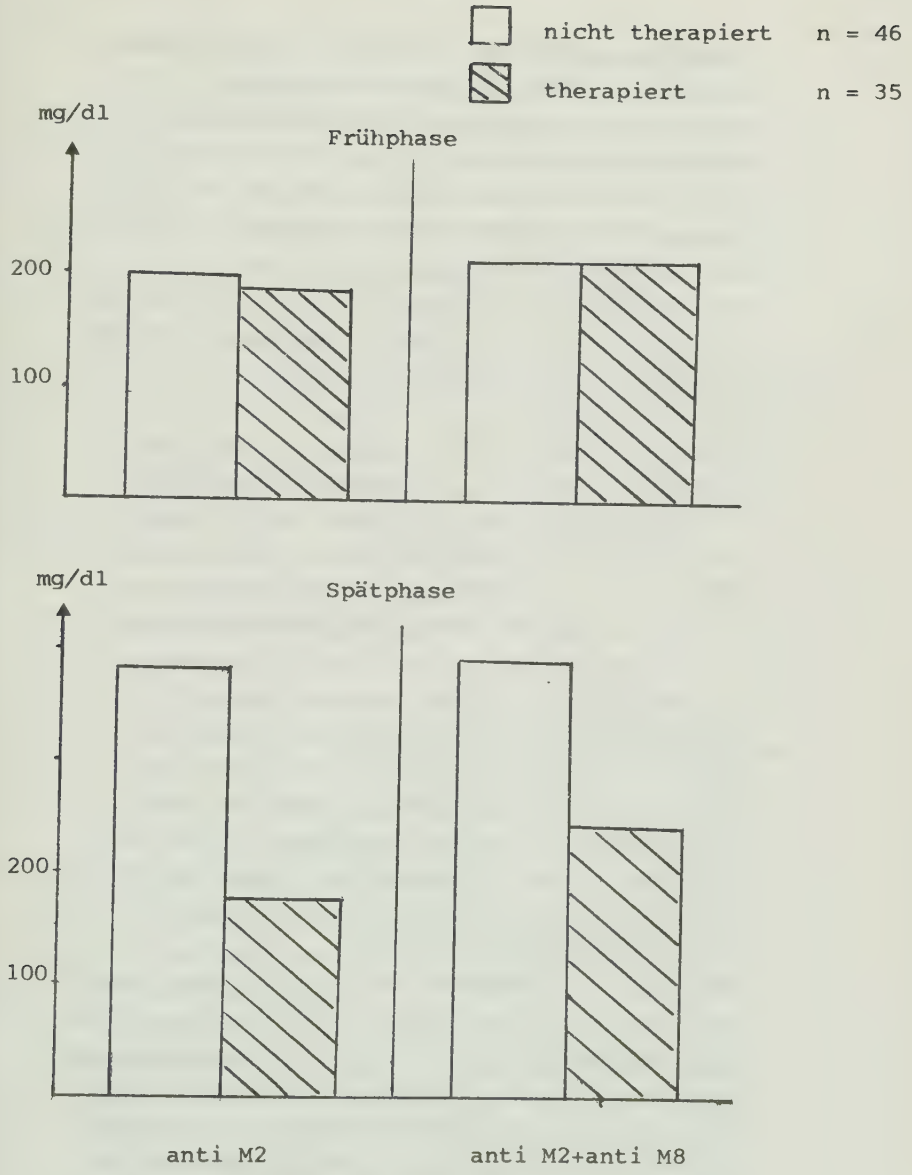


Abb. 7a Vergleich der IgA-Titer bei therapierten und nicht therapierten Patienten mit anti M2 bzw. anti M2 + anti M8 positiven Seren in verschiedenen Phasen

Die Ergebnisse sind auf Abb. 7a zu erkennen. Die Mittelwerte der Immunglobuline therapierter Patienten lagen in allen Krankheitsstadien im Normbereich. Waren die Mittelwerte der Immunglobuline bei therapierten und nicht therapierten Patienten im Frühstadium der Erkrankung ähnlich, so wiesen Patientenseren mit Form I PBC wie auch die mit Form II PBC/CAH in späteren Stadien einen niedrigeren IgA-Titer auf, falls sie therapiert wurden.
Bei der ersten Gruppe (Form I) liegt der Mittelwert des IgA bei nicht therapierten Patien während der Frühphase bei 196 mg/dl (s. 3.2.6.) und bei Patienten mit Therapie bei 192 mg/dl mit Einzelwerten zwischen 89 und 262 mg/dl bei einer Standardabweichung von 55 mg/dl. Bei Patienten der zweiten Gruppe (Form II) ohne Therapie lag der Mittelwert im Frühstadium bei 215 mg/dl (s. 3.2.6.) gegenüber 217 mg/dl bei Patienten mit Therapie. Die Einzelwerte lagen bei den Patienten mit Therapie zwischen 93 und 462 mg/dl bei einer Standardabweichung von 117 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist nicht signifikant ($p>0,05$).
Während der Spätphase betrug der Mittelwert des IgA bei Patienten der ersten Gruppe ohne Therapie 383 mg/dl (s. 3.2.6.), bei Patienten derselben Gruppe, jedoch mit Therapie lag er bei 177 mg/dl mit Einzelwerten zwischen 69 und 281 mg/dl bei einer Standardabweichung von 177 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist mit $p < 0,2$ mäßig signifikant. Bei Patienten der zweiten Gruppe in demselben Stadium betrug der Mittelwert

des IgA ohne Therapie 389 mg/dl(s. 3.2.6.), unter Therapie 245 mg/dl mit Einzelwerten zwischen 28 und 447 mg/dl bei einer Standardabweichung von 108 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist mit $p < 0,2$ ebenfalls mäßig signifikant.

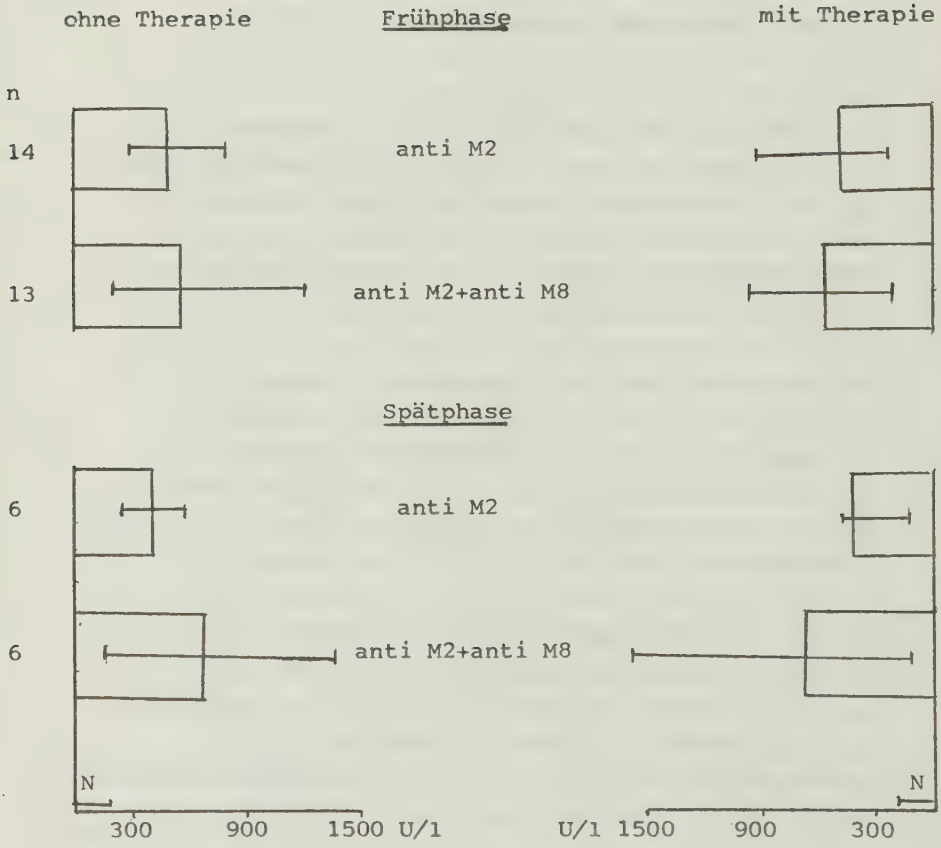
b. auf die alkalische Phosphatase (AP)
Ein signifikanter Rückgang der primär erhöhten AP-Werte unter der Therapie ließ sich bei keiner der beiden Formen (Form I PBC und Form II PBC/CAH) feststellen. Dies gilt sowohl für die Fälle der Früh- wie die der Spätphase. Ohne Therapie war ein Rückgang der AP bei PBC I - Patienten im Laufe der Erkrankung zu beobachten. Bei PBC II - Patienten war hingegen ein Anstieg der AP-Mittelwerte festzustellen. Diese Veränderungen waren allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$) . Normalwerte fanden sich unter Therapie während der Spätphase bei einem Patienten der ersten Gruppe (14%) und bei 2 Patienten der zweiten Gruppe (13%) sowie bei einem Patienten (16%) der zweiten Gruppe während der Frühphase. Normalwerte ohne Therapie wurde bei einem Patienten (16%) der zweiten Gruppe während der Spätphase beobachtet.
Beträgt der Mittelwert der AP während der **Frühphase** bei Form I Patienten ohne Therapie 512 Iu/l mit Einzelwerten zwischen 307 und 804 Iu/l und einer Standardabweichung von 175 Iu/l), so liegt er bei der gleichen Patientengruppe mit Therapie bei 492 Iu/del mit Einzelwerten zwischen 143 und 905 Iu/l und einer Standardabweichung von 301 Iu/l. Bei unbehandelten Patienten der zweiten

Gruppe beträgt der Mittelwert während der **Frühphase** 566 Iu/l, die Einzelwerte liegen zwischen 208 und 1230 Iu/l bei einer Standardabweichung von 311 Iu/l;bei der gleichen Gruppe mit Therapie liegt der Mittelwert bei 557 Iu/l mit Einzelwerten zwischen 199 und 960 Iu/l und einer Standardabweichung von 300 Iu/l. Der AP - Mittelwert während der **Spätphase** beträgt bei Patienten der ersten Gruppe ohne Therapie 408 Iu/l bei Einzelwerten zwischen 232 und 603 Iu/l bei einer Standardabweichung von 184 Iu/l, mit Therapie 412 Iu/l mit Einzelwerten zwischen 102 und 600 Iu/l und einer Standardabweichung von 180 Iu/l. Bei Patienten der zweiten Gruppe beträgt der Mittelwert während der **Spätphase** ohne Therapie 700 Iu/l bei Einzelwerten zwischen 160 und 1390 Iu/l (Standardabweichung: 433 Iu/l), bei denen mit Therapie 699 Iu/l mit Einzelwerten zwischen 110 und 1600 Iu/l (Standardabweichung: 446 Iu/l). Der Unterschied der Mittelwerte zwischen Patienten mit und ohne Therapie war in keinem Falle signifikant ($p > 0,05$).

c. auf die histologischen Befunde
Die immunsuppressive Therapie kann das Fortschreiten der entzündlichen Lebererkrankung nicht verhindern. Dies zeigt sich besonders deutlich an der fortschreitenden Zerstörung der kleinen Gallengänge mit der sich unabhängig von der Therapie entwickelnden Cholestase.

3.2.8. Alkalische Phosphatase

Wie in 3.2.7 b) dargelegt, bestehen keine signifikanten Unterschiede der AP - Mittelwerte bei Patienten mit und ohne Therapie.Deshalb wurde für die Untersuchung eines möglichen Unterschiedes der AP-Werte bei Patienten mit Form I PBC bzw. Form II PBC/CAH nicht zwischen denen mit bzw. ohne Therapie unterschieden. Hierbei zeigte sich, daß weder bei Patienten der Frühform noch bei denen der Spätform ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen besteht ($p > 1$). Auch hier waren die Mittelwerte während der Spätphase bei der ersten Gruppe niedriger, bei der zweiten Gruppe höher als zu Beginn, jedoch bestand keine Signifikanz ($p > 0,05$). Liegt der AP - Mittelwert der ersten Gruppe während der Frühphase bei 506 Iu/l mit Einzelwerten zwischen 143 und 905 Iu/l (Standardabweichung: 212 Iu/l), beträgt er bei der gleichen Gruppe in der späteren Phase 410 Iu/l mit Werten zwischen 102 und 603 Iu/l (Standardabweichung: 324 Iu/l). Die entsprechenden Werte für die zweite Gruppe lauten 564 Iu/l (Einzelwerte zwischen 199 und 1230 Iu/l, Standardabweichung: 297 Iu/l) für die Frühphase und 700 Iu/l (Einzelwerte zwischen 110 und 1600 Iu/l, Standardabweichung: 431 Iu/l) für die Spätphase.



N = Normbereich

Abb. 7b Vergleich der alk. Phosphatase-Mittelwerte bei therapierten und nicht therapierten Patienten in verschiedenen Phasen

3.2.9. Histologische Befunde

Der histologische Erstbefund war bei 13 Patienten (70%) der zweiten Gruppe (PBC/CAH) entweder eine Chronisch aktive Hepatitis (CAH) oder eine PBC in Stadium II- IV. Umgekehrt war dies nur bei zwei Patienten (8%) der ersten Gruppe (PBC) der Fall. Wesentliche morphologische Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten nicht festgestellt werden, wenn man von einem häufigeren Übergreifen der entzündlichen Reaktion vom Periportalgebiet auf das Leberparenchym bei der zweiten Gruppe absieht. Bei beiden Formen besteht das entzündliche Infiltrat der Portalfelder zumeist aus Lymphozyten, Histiozyten und Plasmazellen; in der Nachbarschaft eines Gallenganges entwickeln sich gelegentlich bei beiden Formen Granulome, die in erster Linie aus Epitheloidzellen bestehen. Bei der zweiten Gruppe wird häufiger die Grenzlamelle zerstört bzw. die Abgrenzung zum Leberparenchym unscharf, weshalb dann oft die Diagnose "CAH" gestellt wird, zumal, wenn zusätzlich sog. Peace meal Nekrosen gefunden werden. Die morphologische Entwicklung läuft bei beiden Formen parallel. Der erste Schritt ist die Gallengangsdestruktion, der folgende eine herdförmige Gallengangsproliferation. Darauf folgt eine Bindegewebsvermehrung mit Bildung von Bindegewebsbrücken zwischen einzelnen Portalfeldern. Beiden Formen gemeinsam ist eine Vermehrung der Sternzellaktivität. Im Spätstadium findet man einen zirrhotischen Umbau mit Aufhebung der normalen Leberläppchenarchitektur, bei der zweiten Gruppe gelegentlich auch die Bildung von

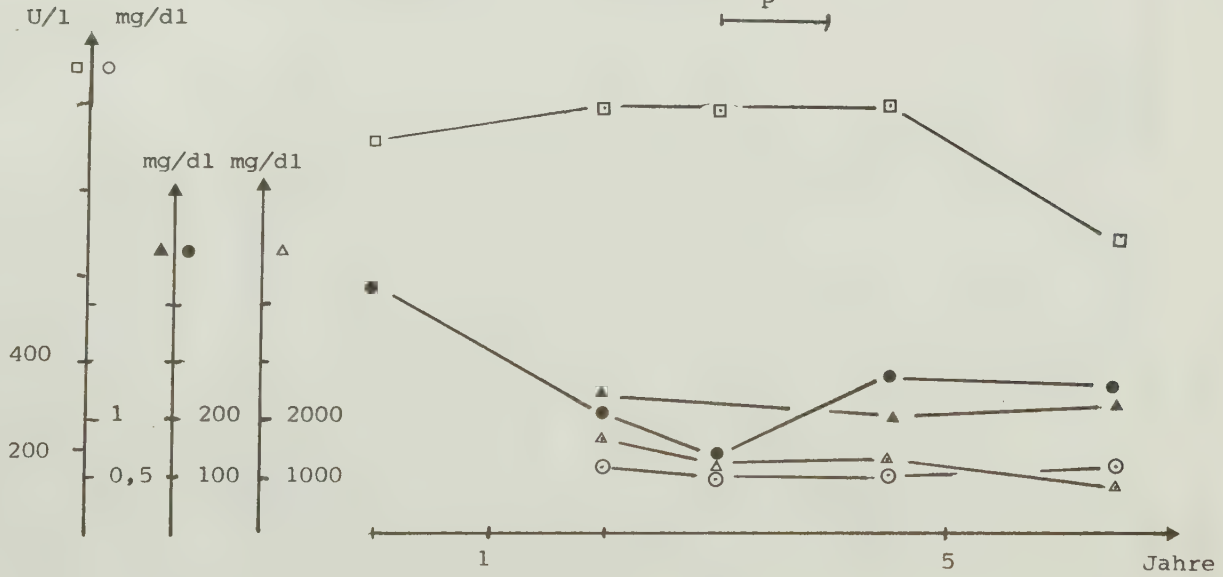
Pseudolobuli. Cholestasezeichen sind häufig. Findet man bei der ersten Form die typische Hanot sche mikronoduläre Zirrhose, so erkennt man bei der zweiten Gruppe in zwei Fällen (20%) eine grobknotige Zirrhose.

3.3. Teil III

Patientin M.A. geb. 21.10.1914

Bei dieser Patientin, die bei Diagnosestellung 62 Jahre alt war, fällt der während des gesamten Krankheitsverlaufs von 6 Jahren wechselnde Nachweis antimitochondraler Antikörper auf. Lediglich in der IFL gelang einmal ein fraglicher AMANachweis, in der KBR konnten weder anti M2 noch anti M8 Antikörper nachgewiesen werden. Im ELISA war der anti M9 Antikörpernachweis negativ. Klinisch war ein Pruritus aufgefallen, der die Patientin zum Arzt geführt hatte. Als biochemisches Korrelat hierzu fand man eine auf > 800 U/l erhöhte AP, das IgM war auf > 400 mg/dl erhöht. Die Diagnosestellung einer PBC I-II erfolgte 2 Jahre später anhand einer histologischen Untersuchung. Die serologische Untersuchung ergab keinen gesicherten AMA-Nachweis. Das Bilirubin war im Normbereich. Für 1 Jahr wurde eine Therapie mit 900 mg/d D-Penicillamin durchgeführt. Während dieser Zeit fielen alle zuvor erhöhten Immunglobuline in den Normbereich zurück. Die Therapie wurde für ein weiteres 1/2 Jahr auf 12,5 mg/d Prednisolon umgestellt, woraufhin der IgM-Wert auf 280 mg/dl anstieg. Nach einer Krankheitsdauer von fast 5 Jahren wurde morphologisch eine PBC im Stadium III diagnostiziert, ein AMA-Nachweis war serologisch nicht gelungen. Ohne weitere Therapie blieben die Immunglobulin- und Bilirubinwerte konstant, die AP war von 1000 auf 500 U/l gefallen.

IFL	(AMA) (SMA)	(ANA)	0	0
KBR anti M2	0	0	0	0
KBR anti M8	0	0	0	0
FIAX SMP	0	0	0	0
Histologie	I/II		III	
Therapie	D-Pen	P		

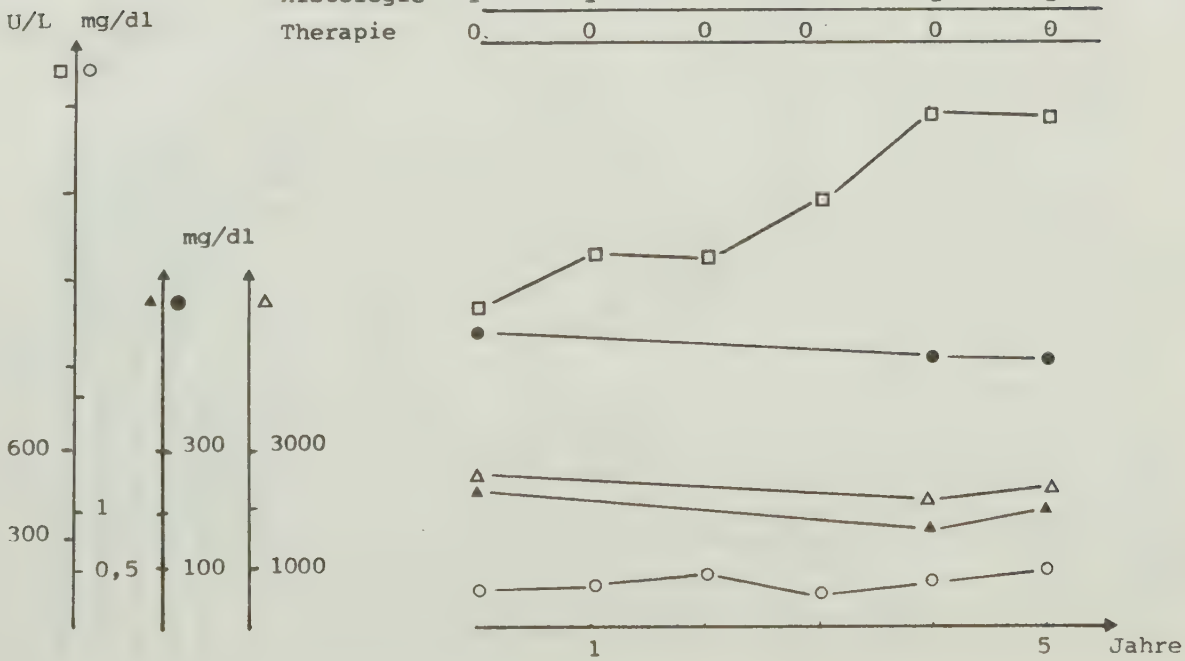


M. A. ♀ 21.10.14

Patient M.J. geb. 14. 5. 1941

Auffallend an diesem Krankheitsverlauf ist der lange Zeitraum, der sich erstreckt, bis das typische IFL-Muster ausgebildet ist, während AMA im ELISA-Test von Anfang an nachweisbar waren.
Bei Diagnosestellung war der Patient, dessen Mutter ebenfalls an PBC erkrankt ist, 36 Jahre alt. Juckreiz und Abgeschlagenheit führten zum Arzt. Die Untersuchung ergab erhöhte IgM-Werte (500 mg/dl) und IgG-Werte (2500 mg/dl). Die AP war auf >1000 U/l erhöht. Das Bilirubin lag im Normbereich. Morphologisch lag eine PBC in Stadium I vor. Serologisch fand man SMA in der IFL, anti M2 und anti M8 waren in der KBR nie nachweisbar , hingegen anti M2 vom IgG wie vom IgM-Typ im ELISA-Test. Während des Beobachtungszeitraums wurde keine immunsuppressive Therapie durchgeführt. 1 Jahr nach Diagnosestellung war die AP auf 1300 U/l angestiegen, die übrigen biochemischen Werte konstant geblieben. Die morphologische Untersuchung ergab eine PBC in Stadium I, die serologische Untersuchung ergab erstmals in der IFL den Nachweis von AMA neben SMA, anti M2 wurden im ELISA nachgewiesen. Ein weiteres Jahr darauf war die AP gleichgeblieben, die IFL zeigte neben AMA noch SMA und ANA. 3 Jahre nach Diagnosestellung war die AP noch konstant, serologisch fanden sich AMA und ANA, im ELISA waren anti M2 nachweisbar. Im 4. Jahr war die PBC histologisch noch in Stadium I, die AP war auf 1650 U/l angestiegen, das IgM war noch mit 400 mg/dl, das IgG mit 2100 mg/dl erhöht, das IgA mit 200 mg/dl im Normbereich. Die serologischen Ergebnisse waren konstant geblieben. Im 5. Jahr hatte sich die histologische Klassifikation nicht geändert, die biochemischen Werte waren ebenfalls konstant geblieben. Im ELISA-Test fand man anti M2 Antikörper, in der IFL jetzt ausschließlich AMA. Während des gesammten Zeitraums waren anti M9 im ELISA nachweisbar.

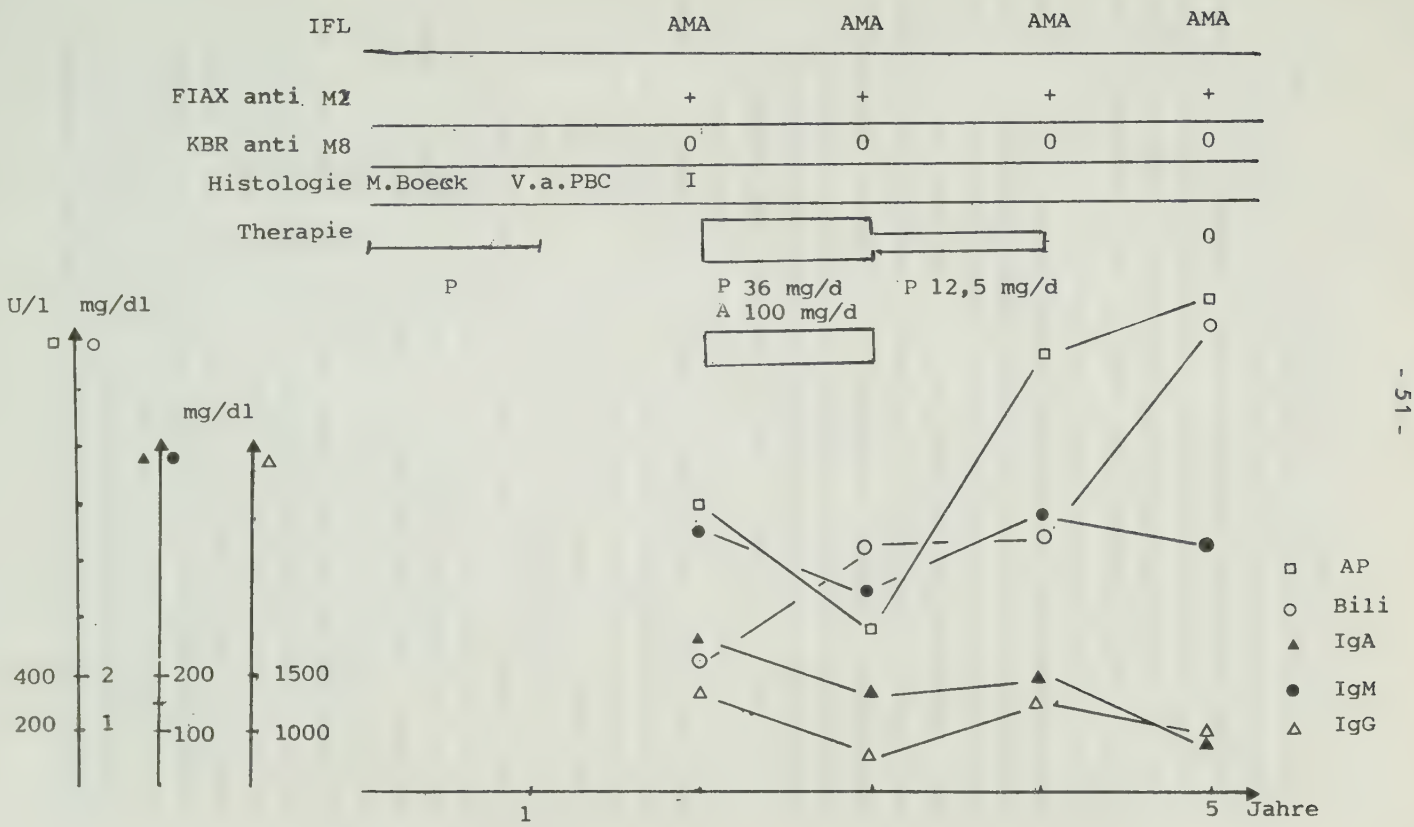
IFL	SMA	AMA SMA	AMA SMA ANA	AMA ANA	AMA ANA	AMA
IgG	849	1038		1012	978	970
ELISA anti M2						
IgM	1395	1344		1400	1117	1032
KBR anti M8	0	0		0	0	0
Histologie	I	I			I	I
Therapie	0	0	0	0	0	0



Patient E.J. geb. 3.3.1932

Bei diesem Patienten wurden Veränderungen der AP sowie der Immunglobuline unter immunsuppressiver Therapie beobachtet.
2 Jahre vor Diagnosestellung wurde ein M. Boeck der Lunge diagnostiziert. Eine Prednisolontherapie wurde für ein Jahr durchgeführt. Bei unklaren Oberbauchbeschwerden wurde im Zusammenhaang mit der Grunderkrankung eine Leberbiopsie durchgeführt, bei der der Verdacht auf eine PBC geäußert wurde. Bei Diagnosesicherung ein Jahr später war der Patient48 Jahre alt. Auffallend waren die erhöhten Werte des Bilirubin (2 mg/dl), wie die der AP (>1000 U/l) . Von der Gruppe der Immunglobuline war ausschließlich das IgM mit 470 mg/dl erhöht. Bei der serologischen Untersuchung fanden sich in der IFL AMA, im FIAX anti M2, anti M8 waren nicht nachweisbar. Die morphologische Untersuchung ergab eine PBC in Stadium I. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine immunsuppressive Therapie mit 36 mg/d Prednisolon und 100 mg/d Azathioprin eingeleitet. Dieses Therapieschema wurde für ein Jahr beibehalten. Nach diesem Zeitraum war die AP auf 560 U/l rückläufig, sämtliche Immunglobulinwerte waren niedriger, das IgM immer noch über die Norm erhöht. Das Bilirubin war auf > 4 mg/dl angestiegen, die serologischen Befunde unverändert. Hier wurde das Azathioprin abgesetzt und das Prednisolon auf 12,5 mg/d reduziert. Ein Jahr später war unter dieser Therapie die AP erneut auf 1600 U/l, das IgM auf 500 mg/dl angestiegen. IgG und IgA waren im Normbereich, das Bilirubin war wie das serologische Muster konstant geblieben. Jetzt wurde die Therapie vollständig abgesetzt und 1 Jahr später (3 Jahre nach Diagnosestellung) wurde erneut eine Untersuchung durchgeführt: Die AP war auf 1750 U/l weiter angestiegen, das Bilirubin auf > 8 mg/dl, das

IgM war weiterhin das einzig pathologisch erhöhte Immunglobulin. Auch jetzt wurden in der IFL AMA, im FIAX ausschließlich anti M2 ohne anti M8 nachgewiesen. Eine histologische Untersuchung war nicht wieder durchgeführt worden.

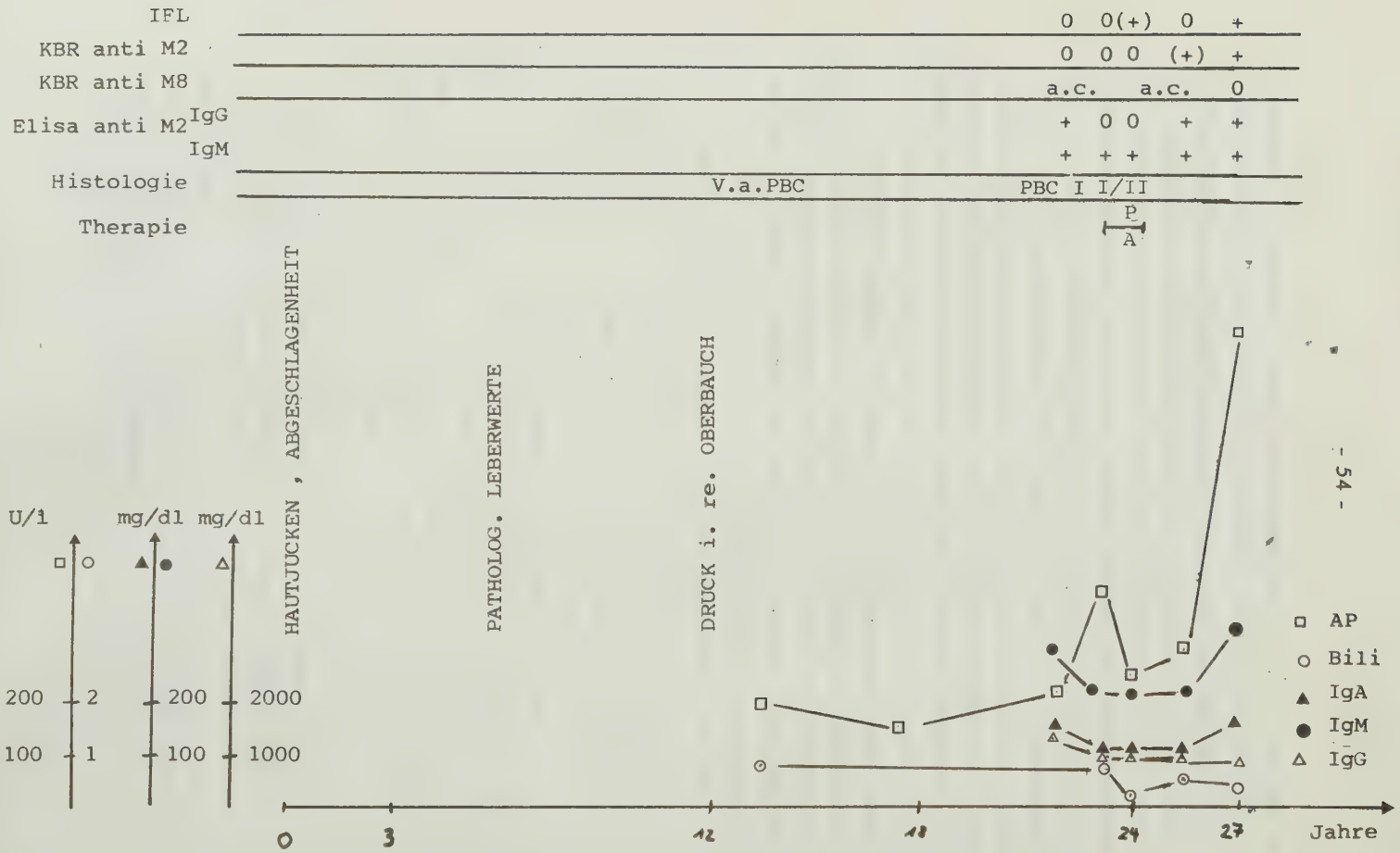

IFL
AMA
AMA
AMA
AMA
FIAX anti M2
+
+
+
+
KBR anti M8
0
0
0
0
Histologie
M.Boeck
V.a.PBC
I
Therapie
0
P
P 36 mg/d
A 100 mg/d
P 12,5 mg/d
U/l
mg/dl
mg/dl
400
200
2
1
200
100
1500
1000
AP
Bili
IgA
IgM
IgG
1
5
Jahre

E. J. ♂ 3.3.32

Patientin B.R. geb. 20.7.1926

Auffallend an diesem Krankheitsverlauf ist die 20 jährige Anamnesedauer bis zur endgültigen histologischen Sicherung einer PBC in Stadium I. 22 Jahre vor Diagnosestellung klagte die Patientin erstmals über "Leber- und Gallenbeschwerden" mit zeitweilig gelben Skleren, Juckreiz und Abgeschlagenheit. 2 Jahre später dasselbe Beschwerdebild. Weitere 5 Jahre später traten Beschwerden im rechten Oberbauch auf. In der Zwischenzeit waren pathologische Leberwerte festgestellt worden. 9 Jahre vor Diagnosestellung war die Patientin wegen Druckgefühls im rechten Oberbauch und Völlegefühl stationär aufgenommen worden. Die AP war mit 200 U/l leicht erhöht, ein Ikterus bestand nicht. Morphologisch wurde eine chronische Hepatitis mit Granulombildung und geschlossenen Grenzlamellen diagnostiziert. Bei einer weiteren Untersuchung 5 Jahre vor der Diagnosestellung war die AP auf Normwerte zurückgegangen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer PBC in Stadium I klagte die Patientin über Abgeschlagenheit und Juckreiz, sie hatte einen Druckschmerz im rechten Ober- und linken Mittelbauch. Die AP war mit 217 U/l gering erhöht, das IgM war mit 289 mg/dl isoliert erhöht. In der IFL gelang zu diesem Zeitpunkt kein AMA-Nachweis, ebensowenig konnten anti M2 bzw. anti M8 in der KBR nachgewiesen werden. Hingegen waren im ELISA-Test anti M2 vom IgG und IgM-Typ zu finden. Eine im folgenden Jahr durchgeführte histologische Untersuchung zeigte wieder eine PBC in Stadium I. Alle Immunglobuline waren im Normbereich, ebenso das Bilirubin, die AP war auf 410 U/l erhöht. Serologisch konnten wiederum nur im ELISA-Test anti M2 Antikörper nachgewiesen werden, jetzt ausschließlich vom IgM-Typ. Eine Azathioprin-und Prednisolontherapie

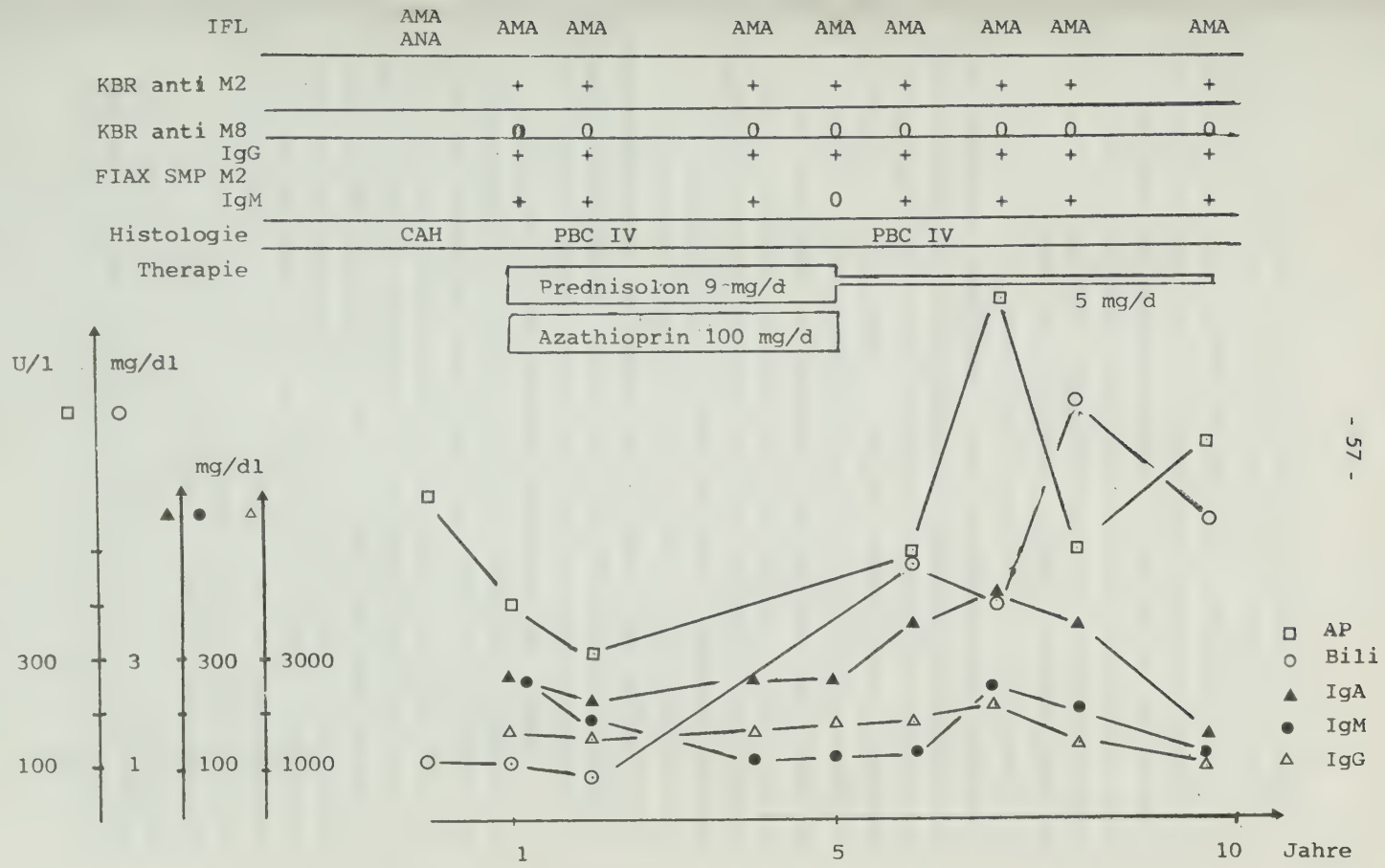
wurde für 1 Jahr durchgeführt. Anschließend, 24 Jahre nach dem Beginn der Beschwerden, war die AP wieder auf 260 U/l rückläufig, Bilirubin und die Immunglobuline waren im Normbereich. Die serologische Untersuchung ergab denselben Befund wie im Jahr zuvor. Die morphologische Untersuchung zeigte ein Übergreifen der entzündlichen Infiltrate auf das Parenchym, die Diagnose einer chronischen, nicht eitrigen, destruierenden Hepatitis wurde aufrechterhalten. Bei der nächsten Untersuchung war die AP wieder auf 300 U/l angestiegen, in der KBR fand man erstmals anti M2, Im ELISA waren anti M2 vom IgG und IgM-Typ nachweisbar. 27 Jahre nach den ersten Beschwerden zeigte sich das typische Bild der PBC mit einer isolierten IgM-Erhöhung auf 360 mg/dl, einer auf 890 U/l erhöhten AP, AMA in der IFL und anti M2 Nachweis in der KBR sowie im ELISA ohne Hinweis auf anti M8.


IFL
KBR anti M2
KBR anti M8
Elisa anti M2 IgG
IgM
Histologie
Therapie
0 0(+) 0 +
0 0 0 (+) +
a.c. a.c. 0
+ 0 0 + +
+ + + + +
V.a.PBC
PBC I I/II
P
A
HAUTJUCKEN , ABGESCHLAGENHEIT
PATHOLOG. LEBERWERTE
DRUCK i. re. OBERBAUCH
U/l
mg/dl mg/dl
200 2
100 1
200 2000
100 1000
AP
Bili
IgA
IgM
IgG
0 3 12 18 24 27 Jahre
B. R. ♀ 20.7.26

Patientin N.M. geb. 15.10.1927

Hervorzuheben ist hier der lange Verbleib in Stadium IV der PBC.
Bei Diagnosestellung einer PBC in Stadium IV war die Patientin 46 Jahre alt. 2 Jahre zuvor war eine CAH diagnostiziert worden, wobei in der IFL AMA und ANA nachgewiesen wurden. Die AP betrug 600 U/l, das Bilirubin war im Normbereich gewesen. 1 Jahr vor obiger Diagnosestellung waren in der IFL ausschließlich AMA nachweisbar, in der KBR und im FIAX anti M2. Die AP war auf 400 U/l rückläufig, das IgM mit 280 mg/dl isoliert erhöht. Eine immunsuppressive Therapie mit 9 mg/d Prednisolon und 100 mg/d Azathioprin wurde eingeleitet. Bei Diagnosestellung war das Bilirubim noch im Normbereich, die AP mit 310 U/l erhöht. Das serologische Untersuchungsergebnis war konstant geblieben. Nach 5- jähriger Therapiedauer wurde das Azathioprin abgesetzt, das Prednisolon auf 5 mg/d reduziert. Sämtliche Immunglobuline waren jetzt im Normbereich. Anti M2 waren nur vom IgG-Typ im FIAX nachzuweisen. Innerhalb eines Jahres nach Therapiewechsel war das IgA mit 370 mg/dl auf pathologische Werte angestiegen, IgM und IgG waren im Normbereich. AP und Bilirubin waren mit 490 U/l bzw. 4 mg/dl erhöht. AMA wurden in der IFL, anti M2 in der KBR und im FIAX nachgewiesen, jetzt vom IgM- umd IgG-Typ. Eine morphologische Untersuchung ergab nochmals eine PBC in Stadium IV. Im nächsten Jahr war die AP unter Beibehaltung der Therapie auf 960 U/l, IgA auf 410 mg/dl und IgM auf 250 mg/dl angestiegen. Das Bilirubin war konstant geblieben. Ein weiteres Jahr darauf war das Bilirubin auf 7 mg/dl angestiegen, die AP auf 510 U/l abgefallen. Auch die Immunglobuline IgM und IgG waren rückläufig, das IgA jedoch mit 310 mg/dl pathologisch erhöht. 8 Jahre nach Diagnosestellung war

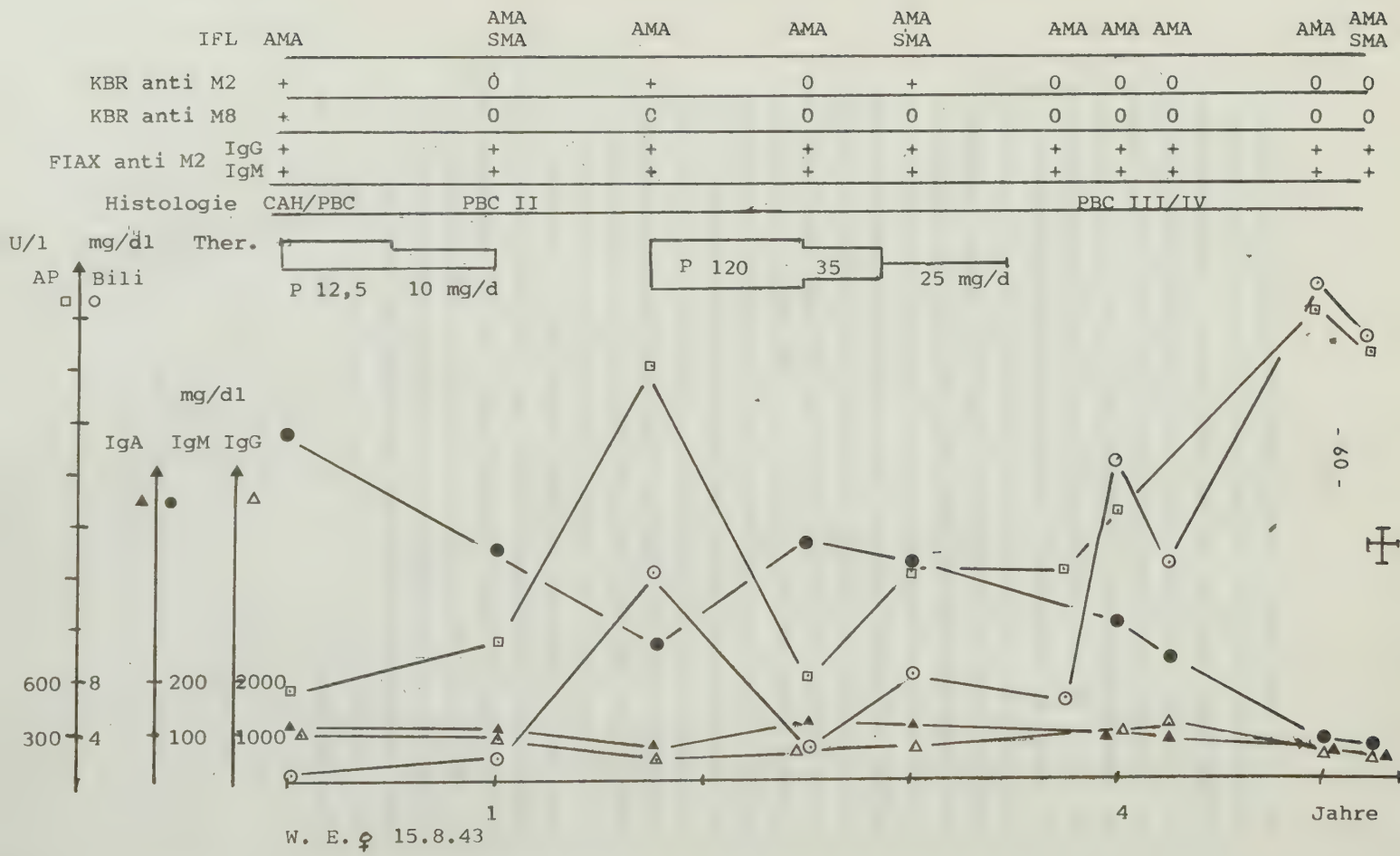
das Bilirubin auf 6 mg/dl zurückgegangen, IgA auf 160 mg/dl, IgM auf 130 mg/dl und IgG auf 1000 mg/dl rückläufig. Die AP war wieder auf 700 U/l angestiegen. Der serologische Befund war mit dem AMANachweis in der IFL und dem anti M2-Nachweis in KBR und FIAX konstant geblieben.Ein anti M8-Nachweis war nie gelungen.


IFL
AMA ANA
AMA
AMA
AMA
AMA
AMA
AMA
AMA
AMA
KBR anti M2
KBR anti M8
IgG
FIAX SMP M2
IgM
Histologie
CAH
PBC IV
PBC IV
Therapie
Prednisolon 9 mg/d
5 mg/d
Azathioprin 100 mg/d
U/l
mg/dl
mg/dl
300
3
100
1
300
100
3000
1000
AP
Bili
IgA
IgM
IgG
1
5
10
Jahre
N. M. ♀ 15.10.27

Patientin W.E. geb. 15.1.1943

Hervorzuheben ist bei dieser Patientin der schubartige, foudroyante Verlauf der Krankheit.
Die Patientin war bei Diagnosestellung 34 Jahre alt. Erste klinische Manifestation der Erkrankung waren Abgeschlagenheit und Juckreiz, die im 4. Schwangerschaftsmonat auftraten. Nach einer problemlosen Geburt besserte sich ihr Gesundheitszustand jedoch nicht und eine Leberbiopsie erbrachte die Diagnose einer CAH. Eine PBC konnte nicht ausgeschlossen werden. Die serologische Untersuchung erbrachte den Nachweis von AMA in der IFL und anti M2 in KBR und FIAX, anti M8 wurden in der KBR nachgewiesen. Das IgM war isoliert auf 680 mg/dl erhöht, ebenso die AP mit 540 U/l, das Bilirubin im Normbereich. Klinisch führend war der Pruritus. Eine immunsuppressive Therapie wurde mit 12,5 mg/d Prednisolon eingeleitet und mit 10 mg/d fortgesetzt. Eine Biopsie im nächsten Jahr ergab eine PBC in Stadium II. Ein Ikterus trat auf, der später in ein grünliches Hautkolorit überging. Das Bilirubin war auf 2 mg/dl, IgM isoliert auf 450 mg/dl und die AP auf 750 U/l angestiegen. Die serologische Untersuchung erbrachte den Nachweis von AMA und SMA in der IFL, anti M2 im FIAX, komplementbindende Antikörper waren nicht nachweisbar. Nach Absetzen der Therapie war die AP im folgenden Jahr auf 2400 U/l, das Bilirubin auf 16 mg/dl angestiegen. Die Immunglobuline waren rückläufig: IgM betrug 280 mg/dl, IgG und IgA waren unterhalb des Normbereichs. In der IFL waren nur AMA, in KBR und FIAX anti M2 nachweisbar. Unter der jetzt einsetzenden Therapie mit 120 mg/d Prednisolon, die für 9 monate beibehalten wurde, waren die AP-Werte auf 600 U/l, die des Bilirubin auf 2 mg/dl rückläufig. Bei konstanten Werten für IgA und IgG stieg das IgM auf 450 U/l. In

der IFL waren AMA, im FIAX anti M2 nachweisbar. Die Prednisolondosis wurde auf 35 mg/d erniedrigt. Unter diesem Regime stieg die AP auf 1200 U/l, das Bilirubin auf 8 mg/dl. IgA und IgG waren im unteren Normbereich, IgG auf 400 mg/dl rückläufig. In der IFL wurden neben AMA SMA, in der KBR und im FIAX anti M2 nachgewiesen. Ein anti M8-Nachweis gelang nicht. Für die nächsten 7 1/2 Monate wurde die Prednisolondosis auf 25 mg/d ermäßigt. Das Bilirubin war auf 6 mg/dl zurückgegangen, die AP konstant geblieben. In der IFL konnten wieder ausschließlich AMA nachgewiesen werden, anti M2 waren nur im FIAX nachweisbar. Die Therapie wurde abgesetzt. In den folgenden Monaten stieg die AP auf 1600 U/l,das Bilirubin auf 24 mg/dl. Die Immunglobulinspiegel waren erniedrigt, IgM mit 300 mg/dl leicht über die Norm erhöht. Eine Biopsie zeigte eine PBC, die gleichzeitig Merkmale des Stadium III und des Stadium IV aufwies. Der serologische Befund hatte sich nicht nicht verändert. Das Bilirubin war kurzfristig auf 16 mg/dl zurückgegangen. 5 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung hatte die Patientin eine AP von 2700 U/l bei einem Bilirubinspiegel von 38 mg/dl. Alle Immunglobuline waren auf unternormale Werte abgefallen. 3 Monate später waren AP und Bilirubin bei einem weiteren Rückgang der Immunglobuline nahezu gleich geblieben, in der IFL waren AMA und SMA, anti M2 nur im FIAX nachweisbar. Ein Nachweis von anti M8 gelang nicht. Kurze Zeit später verstarb die Patientin im Leberversagen, etwa 5 1/2 Jahre nach Ausbruch der Krankheit.


IFL AMA AMA SMA AMA AMA AMA SMA AMA AMA AMA AMA AMA SMA
KBR anti M2 + 0 + 0 + 0 0 0 0 0
KBR anti M8 + 0 0 0 0 0 0 0 0 0
FIAX anti M2 IgG + + + + + + + + + +
IgM + + + + + + + + + +
Histologie CAH/PBC PBC II PBC III/IV
U/l mg/dl Ther.
P 12,5 10 mg/d
P 120 35 25 mg/d
AP Bili
mg/dl
IgA IgM IgG
600 8 200 2000
300 4 100 1000
1 4 Jahre
W. E. ♀ 15.8.43
- 60 -

Kapitel 4
Diskussion

Patienten mit PBC haben Veränderungen der zellvermittelten wie der humoralen Immunreaktion. Sie weisen eine allgemeine Verminderung der Immunreaktion auf, was sich an der anergischen Reaktion auf Dinitrochlorbenzen (17) wie an der verminderten Antikörperantwort auf parenteral zugeführtes Antigen (18,54) zeigt. Außerdem ist die Umstellung der IgMzur IgG-Antikörperproduktion während der Immunantwort gestört (54). IgM enthaltende Immunkomplexe (55,56,62) sprechen ebenso wie eine Aktivierung des Komplementsystems über den alternative pathway (40,41, 62) für die immunologische Komponente der Erkrankung. Thomas et al. (55) zeigten, daß bei keiner anderen chronischen Lebererkrankung eine größere Aktivierung des Komlementsystems durch Immunkomplexe stattfindet als bei der PBC. Deshalb steht die Diskussion immunpathologischer Veränderungen an erster Stelle. Betrachtet man nur die PBC Patienten, bei denen ein **AMA - Nachweis** weder in der IFL noch in der KBR gelang, so ergeben sich zwei Untergruppen: Bei 3% der 200 berücksichtigten Patienten konnten ausschließlich im sensiblen ELISA-Test anti M9 Antikörper nachgewiesen werden, bei 12% waren neben anti M9 noch anti M2 ebenfalls im ELISA nachweisbar. Vier der sechs Patienten der ersten Gruppe befanden sich im histologischen Stadium I, ein Patient in Stadium II, ein weiterer zeigte morphologische Zeichen beider Stadien. Bei diesen Patienten konnte auch im ELISA selbst bei der geringeren Serumverdünnung von 1:500 anti M2 nicht nachgewiesen werden. Bei der zweiten Gruppe wiesen alle Seren anti M2, jedoch nur 70% anti M9 auf. In dieser Gruppe waren alle histologischen Stadien vertreten, besonders häufig die Stadien I und

IV. Die Tatsache, daß in der ersten Gruppe ausschließlich Frühstadien, in der zweiten dagegen auch spätere Stadien vertreten waren und eine Abnahme der anti M9 Frequenz von der ersten zur zweiten Gruppe beobachtet wurde, könnte darauf hinweisen, daß anti M9 Antikörper bei weiterer Progression derErkrankung seltener auftreten, also eher auf ein Frühstadium hinweisen. Dieser Befund ist kompatibel mit Ergebnissen von Klein et al. (23), wonach anti M9 am ehesten bei Patienten ohne anti M2Nachweis gefunden wird. Allerdings wird in der erwähnten Arbeit für beide Gruppen eine niegrigere anti M9 Frequenz angegeben, was in der Unterschiedlichkeit der Kollektive begründet sein kann:In vorliegender Arbeit wurden für diese Untersuchung nur Seren berücksichtigt, die AMA weder in der IFL noch in der KBR aufwiesen, eine seltene Konstellation, die in der erwähnten Arbeit nicht berücksichtigt wurde. Andrerseits hatten schon Klöppel et al. darauf hingewiesen, daß AMA-negative Patienten länger im Frühstadium verbleiben (26). Dies würde zur häufigeren Frequenz von anti M9 in dieser Gruppe passen. Eine Hypothese für den selteneren anti M9-Nachweis bei weiterer Progression wäre, daß die anti M9Produktion eine Reaktion auf ein entzündliches Agens darstellt. Hierfür spricht, daß bei 15% der Normalbevölkerung anti M9 Antikörper nachweisbar sind, bei Angehörigen von PBC Patienten wie bei Laborpersonal mit Umgang von PBC-Seren jedoch in 60% anti M9 nachweisbar sind (23). Möglicherweise ist die erste Immunantwort des Körpers die anti M9Bildung. Im Laufe der Zeit wird das Agens weitgehend eliminiert und die Nachweishäufigkeit von anti M9 vermindert sich.
2 mögliche Erklärungen ergeben sich für daszusätzliche Auftreten von anti M2 Antikörpern:Entweder wurde das infektiöse Agens nicht vollständig eliminiert und der Organismus produziert dann Antikörper in größerer

Heterogenität oder das Agens hat die HLA-codierten Glykoproteine so verändert, daß sich die körpereigene Abwehr gegen sie richtet. Für die zweite Möglichkeit spricht auch die Beobachtung, daß die Anzahl der Suppressorzellen, die die Population der zytotoxischen TZellen regulieren, bei PBC Patienten vermindert ist. Eine infektiöse Genese scheint durch weitere Beobachtungen möglich: So findet man bei Patienten, die Kontakt mit Protozoen und Saccharomyces hatten (5), Granulombildungen sowie immunologische Befunde, die an die PBC erinnern (59) . Sie wurden als das Ergebnis einer Kreuzreaktion von Antigenen dieser Substanzen mit mitochondralen ATP-aseKomplexen in Säugerzellen erklärt (5,59). Eine weitere Betrachtung gilt den Formen der PBC, wo der AMA- Nachweis gelang. Es wurde bereits darauf hingewiesen (53), daß bei der MF alle Antikörper mit einer höheren Frequenz und Titerstärke auftreten als bei der klassischen PBC. Dies gilt auch für die anti M8 Antikörper (63). Dem entspricht auch das klinische Bild mit schubartigen, akuten Verläufen der MF gegenüber eher schleichenden Formen bei der PBC Form I (26,53). Für die Form II PBC scheint ein progredienterer Verlauf charakteristisch (63).
In der vorliegenden Arbeit wurden bei etwa der Hälfte aller 44 **AMA positiven** Seren in der anti M8 Antikörper nachgewiesen. Sie treten in Früh- wie in Spätstadien auf,sind also offensichtlich kein Marker eines bestimmten Krankheitsstadiums. 72% der Patienten mit Form I PBC befanden sich im Frühstadium, was mit Ergebnissen von Weckenmann et al. (63) kompatibel ist, wonach Patienten dieser Gruppe länger im Frühstadium verbleiben als Patienten mit Form II PBC. Weiterhin zeigte sich, daß Patienten der zweiten Gruppe besonders im Frühstadium ein heterogeneres Antikörpermuster aufwiesen als Patienten der ersten Gruppe. Wiesen bei einer früheren Untersuchung (12) 33% aller PBC

Patienten Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) auf, gelang dieser Nachweis bei 77% der MF Patienten (64) und bei 50% der Form II bzw. 17% der Form I PBC während der Frühphase. Mit 29% ist der SMANachweis bei Form I Patienten während der Spätphase höher. Es wurde darauf hingewiesen (27), daß der SMA-Nachweis auf einen gegen die Leberzellmembran gerichteten Immunprozesse hindeuten könnte, in dessen Verlauf es zu einem Toleranzverlust gegen Aktin kommen kann. Der häufigere Nachweis dieses Antikörpers bei der zweiten Gruppe während der Frühphase könnte auf die Lokalisation des Immunprozesses hindeuten, der jetzt nicht nur am Portalfeld sondern auch an der Leberzellmembran stattfindet. Es könnte auch auf eine höhere, zwischen der ersten Gruppe und der MF gelegene Krankheitsaktivität hinweisen. Auffallend ist auch, daß bei der zweiten Gruppe ANA nicht häufiger nachweisbar sind als bei der ersten. Dies spricht gegen die Annahme, die zweite Gruppe sei eine Untergruppe der lupoiden Hepatitis, da Mackay (32) AMA bei der lupoiden Hepatitis nur in 5% der Fälle nachgewiesen hat.

Titerunterschiede in der KBR zwischen PBC und MF wurden bereits erwähnt. Es zeigten sich allerdings auch Titerunterschiede zwischen beiden Gruppen der PBC. Dies gilt für die KBR sowohl mit SMPs als auch mit dem ATP-ase assoziierten PBC-spezifischen Antigen M2. Unter Berücksichtigung der histologischen Stadien zeigen sich bei der zweiten Gruppe besonders während des Frühstadiums höhere Werte. Einen Titer von mindestens 1/256 in der KBR wiesen bei den SMPs 90% der Seren aus der zweiten Gruppe gegenüber 33% aus der ersten Gruppe auf. Bei der ATP-ase Reaktion sind die entsprechenden Zahlen 80 gegenüber 12%. 50% der Seren der ersten Gruppe zeigten keine Reaktion mit SMPs, alle Seren der zweiten Gruppe reagierten. Keine Reaktion bei der ATP-

ase Testung trat bei der ersten Gruppe in 58, bei der zweiten in 10% der Fälle auf. Bei den Spätstadien ergibt sich ein ähnliches Bild:Einen Titer von mindestens 1/256 in der SMPReaktion wiesen 90% der zweiten Gruppe und 71 % der ersten Gruppe auf. Keine Reaktion bei der ATP-ase Testung zeigten 42% der ersten Gruppe. Im Gegensatz hierzu reagierten alle Seren der zweiten Gruppe bei diesem Test. Eine Titerstärke von mindestens 1/256 wiesen 56% der zweiten und 29% der ersten Gruppe auf. Auch diese Befunde kann man als eine Folge der größeren Krankheitsaktivität der zweiten Gruppe interpretieren. Offensichtlich besteht der Unterschied besonders deutlich während der Frühphase. Möglicherweise erreicht die erste Gruppe erst im weiteren Krankheitsverlauf eine höhere Aktivität, was zum Einen an den höheren Titern, zum Andern am Rückgang der nicht reagierenden Seren abgelesen werden kann. Die größere Heterogenität des SMP-Komplexes könnte den häufigeren Nachweis dieses Komplexes erklären. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Klein et al. (22), wonach Antikörper gegen SMPs häufiger als gegen ATP-ase assoziiertes Antigen nachweisbar sind. Aus den Titerunterschieden läßt sich somit bereits bei der KBR mit SMPs und ATP-ase bei hohen Titern der Verdacht auf das Vorliegen einer PBC Typ II aussprechen, falls es sich um ein Frühstadium handelt und in der IFL SMA nachweisbar sind.
Ein weiterer Hinweis auf eine höhere Krankheitsaktivität der Gruppe im Frühstadium ergibt sich aus der Untersuchung der Seren im **FIAX-Test** mit Herz-SMPs. 12% der Seren (2 S.) der ersten Gruppe zeigten keine Reaktion, alle Seren der zweiten Gruppe reagierten. Am häufigsten fanden sich in dieser Phase gleichzeitig Antikörper vom IgM- und IgG-Typ. In späteren Phasen zeigt sich wieder besonders deutlich bei der zweiten Gruppe das isolierte Auftreten der

Antikörper vom IgGTyp. Möglicherweise weist auch hier das gemeinsame Auftreten der Antikörpertypen auf eine höhere Krankheitsaktivität hin während der isolierte IgG-Antikörpernachweis eher auf eine spätere Phase hindeutet. Kein FIAX-Signal bedeutet dann eine sehr niedrige Aktivität, was bei den Seren der zweiten Gruppe nie beobachtet wurde. Auch das isolierte Auftreten von IgMAntikörpern wurde nie beobachtet, möglicherweise treten sie nur passager oder zu einem sehr frühen Zeitpunkt auf. Die Auswertung der **Immunglobuline** erbrachte Normalwerte für das IgG sowie erhöhte Werte für das IgM bei beiden Formen. Das IgA war in der Spätphase signifikant höher als in der Frühphase. Dies gilt sowohl für die erste Gruppe mit 383 bzw. 196 mg/dl als auch für die zweite Gruppe mit 389 bzw. 215 mg/dl. Die Erhöhung des IgA-Spiegels bei PBC Patienten ist bereits beschrieben (8,16). Eine Erklärung der Makroglobulinämie wäre entweder eine gestörte Regulation der Immunglobulinsynthese oder ein gestörter Abbau der Immunglobuline infolge einer Cholestase. Da diese in Spätstadien häufiger als in Frühstadien auftritt (26), könnte dies den späten IgA-Anstieg erklären. Wie Dooley et al. (14) ermittelten, wird zwar der größte Teil des dimeren IgA im Gallengangsystem synthetisiert, ein kleinerer Teil aber vom Plasma in die Galle transportiert. Dies geschieht wahrscheinlich über einen aktiven Transport, der durch eine Cholestase behindert werden kann, was den Anstieg des IgASpiegels im Serum zur Folge hätte. In früheren Arbeiten war dieser Anstieg zum Teil nicht aufgefallen. Dies mag daran liegen, daß nicht zwischen Patienten mit und ohne Therapie unterschieden wurde. Es zeigte sich aber in dieser wie in anderen Arbeiten (15,53), daß eine immunsuppressive Therapie einen Rückgang der IgA-Globuline bewirkt. Da die Zahl der Patienten in fortgeschrittenem Stadium ohne immunsuppressive

Therapie klein ist, fiel bei Durchschnittsberechnungen dieser Verhalt möglicherweise nicht auf. Nur die primär erhöhten IgA-Werte während der Spätphase waren unter Therapie rückläufig. Bei der ersten Gruppe zeigte sich ein Rückgang von 383 auf 177 mg/dl, bei der zweiten Gruppe von 389 auf 245 mg/dl. Der Unterschied der Mittelwerte ist allerdings wegen der großen Standardabweichung mit $p<0,2$ nicht hoch signifikant. Im Unterschied zur MF, bei der bereits während des Frühstadiums in 22% der IgA-Wert erhöht ist (53), findet sich bei der zweiten Gruppe nur in 7% der Fälle eine Erhöhung über die Norm. Alle Werte der ersten Gruppe liegen während der Frühstadien im Normbereich. Die Konstanz der **AP-Werte** unter immunsuppressiver Therapie wurde auch von Sherlock beschrieben (52) und stellt einen weiteren Unterschied zur MF (53)dar. Es bestand kein Unterschied zwischen beiden PBC-Formen, die AP-Werte blieben unabhängig von Therapie und Stadium gleich. Allerdings zeigten sich bei beiden Formen während der Spätphasen bei Patienten mit Therapie einzelne Werte im Normbereich. Möglicherweise verminderte hier die Therapie die Entzündung im Parenchym und somit die Cholestase. Die Gallengangsschädigung wird allerdings durch eine Therpie nicht beeinflußt. Faßt man Patienten mit und ohne Therapie zusammen, so zeigt sich zwar bei der ersten Gruppe ein geringer Rückgang der Werte im Laufe der Erkrankung, bei der zweiten Ggruppe ein geringer Anstieg, der Unterschied ist allerdings nicht signifikant.

Eine **histologische** Unterscheidung beider Gruppen ist bislang nicht möglich. Das morphologische Bild wird in beiden Fällen von Gallengangsveränderungen bestimmt, ein Übergreifen der Entzündung auf das Parenchym wird erst in späteren Stadien beobachtet. Auffallend ist allerdings die Beobachtung postnekrotischer

Leberzirrhoseformen bei 2 Patienten der zweiten Gruppe, ein Befund, der mit der MF assoziiert wird (53), während bei Patienten der ersten Gruppe ausschließlich mikronoduläre Zirrhosen beobachtet wurden. Unter Berücksichtigung der Festellung von Klöppel et al. (26), daß die Überlebensdauer bei Patienten mit mikronodulären Zirrhosen mit 8-12 Jahren kürzer ist als diejenige makronodulärer Formen mit bis zu 20 Jahren, deutet auch dieser Befund auf die raschere Progredienz der Form II PBC. Auch der histologische Erstbefund weist einen Unterschied der beiden Gruppen auf:Wurden bei 70% der zweiten Gruppe (13 Pat.) entweder eine CAH oder eine PBC mindestens in Stadium II als Erstbefund diagnostiziert, war dies nur bei 8% der ersten Gruppe (2 Pat.) zu beobachten. Auch Weckenmann et al. (64) hatten eine kürzere Verweildauer der Patienten der zweiten Gruppe im Frühstadium der Erkrankung beobachtet, weshalb möglicherweise bei dieser Gruppe eine Diagnose häufig in einem späteren Stadium erfolgt. Granulombildungen findet man bei beiden Gruppen. Lee et al. (29) hatten das Verschwinden der Granulome in späteren Stadien als einen prognostisch ungünstigen Faktor erkannt. Allerdings wurde kein Zusammenhang zwischen Granulombildung und entzündlicher Aktivität festgestellt. Dazu passt der Nachweis von Granulomen bei beiden Gruppen. Granulome gelten demnach als charakteristischer Befund eines Frühstadiums (26,29) und nicht einer bestimmten PBC-Gruppe. Der Granulombefund könnte eher für die Hypothese einer infektiösen Genese der PBC sprechen, wenn man Parallelen der Lepraerkrankung(10) heranzieht.

Demnach gibt es eine prognostisch günstigere, tuberkuloide Form mit Granulombildungen, die eine niedrigere serologische Aktivität sowie eine verzögerte Hypersensibilität gegen das infektiöse Agena aufweist

und eine prognostisch ungünstigere lepromatöse Form mit hoher serologischer Aktivität, Hypergammaglobulinämie sowie einer verminderten zellvermittelten Immunität in Folge eines T-Zellmangels und ohne Granulombildung.

Klinische, morphologische sowie biochemische und serologische Befunde zeigen, daß die Form II PBC eine eigene Form der PBC mit großer Krankheitsaktivität darstellt. Serologisch ist sie charakterisiert durch AMA vom Typ anti M2 und anti M8, von der MF unterscheidet sie sich durch das Fehlen von anti M8. Hinsichtlich serologischer Aktivität und Prognose nimmt sie eine Mittelstellung ein, sodaß die Untergruppen der PBC mit AMA-Nachweis wie in nachfolgendem Schema dargestellt werden können:

IFL	AMA	AMA + (SMA)	AMA + Sl
M2	X	XX	XXX
M8	0	X	XX
M4	0	0	X
Form	I	II	MF

X --- XX --- XXX = zunehmende Titer

0 = nicht nachweisba

4.1. Diskussion der Krankheitsverläufe

Der Krankheitsverlauf der Patientin **M.A.,geb. am 21.10.1914,** ist ein Beispiel für einen über Jahre zu verfolgenden klinisch-morphologischen Verlauf, jedoch ohne serologische Befunde. Möglicherweise liegt hier eine Form der Anergie mit fehlender Antikörperproduktion und progredientem Verlauf vor, da AMA in keinem Testsystem nachzuweisen waren. Der Einfluß einer Therapie bleibt gering:AP, IgG und IgA bleiben unverändert niedrig, IgM ist unter der

DPenicillamintherapie rückläufig, nimmt jedoch unter der Prednisolontherapie wieder zu, wie man es bei der PBC typischerweise beobachtet. Beim Patienten **M.J.,geb. am 14.5.1941,** fällt die allmähliche Entwicklung des AMA-Nachweises in der IFL auf. Spricht zunächst der SMA-Nachweis zusammen mit erhöhtem IgM und IgG für eine MF, widerspricht dieser Zuordnung das Fehlen von anti M8. In der Folgezeit lenkt der Nachweis von ANA zusammen mit erhöhten Immunglobulinen den Verdacht auf die lupoide Hepatitis. Sowohl der AMA-Befund (32) als auch der anti M2-Nachweis, der nach Berg et al. (6) bei der lupoiden Hepatitis nicht nachgewiesen wird, spricht gegen diese Zuordnung. 5 Jahre nach Ausbruch der Erkrankung werden nur AMA nachgewiesen, was auf das Vorliegen einer PBC hinweist. Der Nachweis von anti M2 und anti M9 Im ELISA zu einem frühen Zeitpunkt unterstreicht die Bedeutung dieser Parameter als Frühindikatoren der Erkrankung . Beim Krankheitsverlauf des Patienten **E.J.,geb. am 3.3.1932** zeigt sich eine Beeinflussung der AP und der Immunglobuline durch die immunsuppressive Therapie in der Kombination Azathioprin und Prednisolon. Möglicherweise ist bei diesem Patienten das erhöhte Bilirubin wie auch die außerordentlich hohe AP durch die vorbestehende Sarkoidose bedingt, wenn man eine Leberbeteiligung im Rahmen der Grunderkrankung annimmt. Die Patientin **B.R.,geb. am 20.7.1926** weist einen sehr günstigen Krankheitsverlauf auf, wozu der Granulomnachweis in der Histologie paßt. Auch hier zeigt sich, daß anti M2 im ELISA früher als AMA in der IFL nachweisbar sind. Die kombinierte Behandlung mit Azathioprin und Prednisolon führte auch hier zu einem Rückgang der AP, nach dem Absetzen der Therapie kam es zu einem erneuten Anstieg. Das frühe Stadium der Erkrankung zeigt sich möglicherweise daran, daß AMA ausschließlich im ELISA und nicht in der KBR nachweisbar sind. Bei der

Patientin **N.M.,geb.am 15.10.1927,** hielt die in Stadium IV durchgeführte Therapie mit Azathioprin und Prednisolon die AP bei gleichzeitigem Anstieg des Bilirubins konstant. Nach Reduktion der Therapie stieg das IgA vorübergehend auf pathologische Werte an um dann wieder abzufallen, was eventuell auf eine rückläufige Syntheseleistung der Leberzelle nach 8-jährigem Bestehen der Zirrhose zurückzuführen ist. Allerdings blieb die Produktion der AMA unverändert. Eine Überlebensdauer von 8 Jahren im Zirrhosestadium erscheint als sehr günstig. Einen außerordentlich ungünstigen Verlauf der Erkrankung zeigt die Patientin **W.E.,geb.am 15.8.1943.** Der Übergang von Stadium II in Stadium IV vollzieht sich in sehr kurzer Zeit. Weiter fallen der schubartige Charakter, der gelegentliche SMA-Nachweis sowie Veränderungen der AP unter Therapie auf. Obwohl der serologische Nachweis nie gelang, besteht auf Grund dieser Befunde doch der Verdacht, daß hier eine PBC mit CAH-Anteilen vorliegt, was auch dem frühesten histologischen Befund entsprechen würde.M öglicherweise hat auch die frühe immunsuppressive Therapie die Ausprägung des MF-Antikörpers (anti M4) verhindert, eine Möglichkeit, die auch von Strienz (53) beschrieben worden ist. Der Rückgang der Immunglobuline bei noch aufrechterhaltener Antikörperproduktion deutet auch hier auf die sinkende Syntheseleistung der Leber hin.

Kapitel 5
Zusammenfassung

Von 200 Patienten mit PBC wiesen 6 (3%) weder in der IFL noch in der KBR antimitochondriale Antikörper auf. Auch die PBCspezifischen anti M2 Antikörper waren nicht nachweisbar. Als einzige AMA konnten anti M9 im ELISA nachgewiesen werden. Diese Patienten waren überwiegend im histologischen Stadium I (66%). 23 von 200 Patienten (12%) wiesen anti M2 lediglich im ELISA auf. In IFL und KBR waren keine AMA nachweisbar. In 70% wiesen sie zusätzlich anti M9 auf. Auch die Patienten dieser Gruppe waren überwiegend in den Stadien I und II (61%). Von 44 Patienten mit PBC wiesen 19 (43%) neben dem PBCspezifischen anti M2 noch den anti M8 Antikörper auf und wurden so der Form II PBC/CAH zugeordnet, die anderen 25 Patienten (57%) ohne anti M8-Nachweis wurden der Form I PBC zugeordnet. Bei Seren der zweiten Gruppe konnten während der Frühstadien häufiger SMA in der IFL nachgewiesen werden, in der KBR mit Herz-SMPs wie mit dem ATP-ase assoziierten Antigen reagierten diese Seren mit einem höheren Titer als die der ersten Gruppe. Dieser Unterschied wurde in allen Stadien der Erkrankung beobachtet. Beim FIAX-Test konnten Antikörper gegen Herz-SMPs bei alle Seren der zweiten Gruppe, hingegen nicht bei allen der ersten Gruppe nachgewiesen werden. Von den Immunglobulinen waren diejenigen vom IgM-Typ bei beiden Gruppen erhöht, die vom IgG-Typ im Normbereich, Immunglobuline vom IgA-Typ in späten Stadien erhöht. Unter immunsuppressiver Therapie waren die IgA-Werte niedriger, die AP-Werte blieben unbeeinflußt über die Norm erhöht. Die Erstbiopsie zeigte bei Patienten der zweiten Gruppe häufiger eine PBC in Stadium II oder weiter fortgeschritten, gelegentlich auch eine CAH, bei Patienten der ersten Gruppe zeigte sie meist eine PBC

in Stadium I. Patienten der zweiten Gruppe entwickelten gelegentlich eine makronoduläre Zirrhose, die der ersten eher eine mikronoduläre Form. Die Form II PBC/CAH stellt eine weitere Subgruppe innerhalb der cholestatisch verlaufenden Lebererkrankungen mit AMANachweis dar. Sie läßt sich vom klinischen Verlauf wie vom serologischen Befund zwischen die Form I PBC und die MF einordnen. Eine immunsuppressive Therapie senkt die erhöhten IgA-Werte, die übrigen Immunglobulinwerte sowie die AP werden nicht beeinflußt. Das morphologische Bild ändert sich unter der Therapie ebenfalls nicht. In Spätstadien mit erhöhtem Bilirubin und Symptomen kann eine Therapie mit DPenicillamin erwogen werden.

Kapitel 6
Abkürzungen

AMA	Antimitochondriale Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
CAH	Chronisch aktive Hepatitis
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FIAX	Fluorometrischer Immunoassay
KBR	Komplementbindungsreaktion
MF	Mischform
PBC	Primär biliäre Zirrhose
SMA	Antikörper gegen glatte Muskulatur
SMPs	Submitochondrale Partikel

Kapitel 7
Literaturverzeichnis

1. Addison T.,Gull W.: On a certain affection of the skinvitiligoidea - a plana b tuberosa. Guys Hosp.Rep. 7:265-277 (1851).

2. Alarcon-Segovia D.,Diaz-Jouanene A.,Fishbein E.: Features of Sjögrens syndrome in primary biliary cirrhosis. Ann.Intern.Med.79:31-36 (1973).

3. Berg P.A.,Roitt I.M.,Doniach D.,Horne R.W.: Mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis.III.Characterization of the inner-membrane complement fixing antigen. Clin.Exp.Immunol.4,511 (1969).

4. Berg P.A.,Sayers T.,Wiedmann K.H.,Klöppel G., Lindner H.: Serological classification of chronic cholstatic liver disease by the use of two different types of antimitochondrial antibodies. Lancet II,1329 (1980).

5. Berg P.A.,Baum H.: Serology of primary biliary cirrhosis. Springer Seminars Immunpathol.3,355-377 (1980).

6. Berg P.A.,Klein R.,Lindenborn-Fotinos J.,Klöppel G.: ATP-ase-associated antigen (M2): marker antigen for serological diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet II, 1423-1426 (1982).

7. Berg P.A.,Weber P.,Oehring J.,Lindenborn-Fotinos J., Stechemesser E.: Significance of different types of mitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis. Festschrift zum 80. Geburtstag von Prof. H. Popper, Wien 1983. (1984) (Publikation In Vorbereitung)

8. Bevan G.,Baldus W.P.,Gleich G.J.: Serum immunglobulin levels in cholestasis. Gastroenterology 56: 1040-1045 (1969) .

9. Bodenheimer H.C.Jr.,Schaffner F.: Primary biliary cirrhosis and the immune systeme. Am. J. Gastroenterol. 72: 285-296 (1979).

10. Bullock W.E.: Leprosy: A model of immunological pertubation in a chronic infection. J.Infect.Dis. 137: 341- 354 (1978).

11. Child D.L.,Mathews J.A.,Thompson R.P.H.: Arthritis and primary biliary cirrhosis. Br.Med.J. 2: 557 (1978).

12. Christensen E.,Crowe J.,Doniach D.,Popper H., Ranek L., Rodes J.,Tygstrup N.,Williams R.: Clinical pattern and course of disease in primary biliary cirrhosis,based on an analysis of 236 patients. Gastroenterology 78: 236-246 (1980) .

13. Dauphinee J.A.,Sinclair J.C.: Primary biliary cirrhosis. Can.Med.Assoc.J. 61: 1-6 (1949).

14. Dooley J.S.,Thomas H.C.,Sherlock S.: Failure to demonstrate transport of dimeric immunoglobulin A in man Clin.Sci. 61: 23 (1981).

15. Epstein O.,De Villiers D.,Jain S.,et al.: Reduction of immune complexes and immunoglobulins induced by Dpenicillamine in primary biliary cirrhosis. N. Engl. J. Med. 300: 274-278 (1979).

16. Feizi T.: Immunoglobulins in chronic liver disease. Gut. 9: 193-198 (1968).

17. Fox R.A.,Scheuer P.J.,James D.G.,et al.: Impaired delayed hypersensitivity in primary biliary cirrhosis. Lancet I: 959-962 (1969).

18. Fox R.A.,Dudley F.J.,Sherlock S.: The primary immune response to haemocyanin in patients with primary biliary cirrhosis. Clin.Exp.Immunol. 14: 473-480 (1973) .

19. Hislop W.S.: Primary biliary cirrhosis:An epidemiological study. Br.Med.J. 281: 1069-1070 (1980).

20. Kapelman B.,Schaffner F.: The natural history of primary biliary cirrhosis. Seminars in liver disease Vol.1, No. 4, 273 (1981).

21. Klein R.,Fintelmann V.,Chiarantini E.,Gentilini P.,Berg P.A.: Demonstration of organspecific mitochondrial antibodies in relatives of patients with primary biliary cirrhosis (PBC). 5th International Congress of Immunology 1983, Kyoto, Japan (1983).

22. Klein R.,Lindenborn-Fotinos J.,Berg P.A.: Use of ATPaseassociated antigen (M2) for detection of antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis by fluorometric immunoassay. J.Immunol. Meth. 64: 227-238 (1983).

23. Klein R.,Schultheiß H.-P.,Berg P.A.: Nachweis von organspezifischen antimitochondrialen Antikörpern (anti M9) bei Patienten mit Primär biliärer Zirrhose. Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. (1984) (Publikation in Vorbereitung)

24. Klöppel G.,Dammermann R.,Lindner H.,Berg P.A.: Zur Pathohistologie von Mischformen der chronisch aggressiven Hepatitis und der Primär biliären Leberzirrhose. Verh.Dtsch.Ges.Path. 60: 483 (1976).

25. Klöppel G.,Schulte H.-D.;Kirchhof M.,Berg P.A.: Granulomatös-destruierende,nicht eitrige Cholangitis und primär biliäre Zirrhose:

Korrelationen zwischen histologischen und klinischen Parametern. Verh.Dtsch.Ges.Path. 64: 317-322 (1980).

26. Klöppel G.,Kirchhof M.,Berg P.A.: Natural course of primary biliary cirrhosis:A morphological, clinical and serological analysis of 103 cases. Liver 2: 141-151 (1982).

27. Koch G.L.E.,Smith M.J.: An association between actin and the major histocompatibility antigen H-2. Nature 273: 274- 278 (1978).

28. Krulick M.,Zylberait D.,Vittecoq D.,et al.: Cirrhose biliaire primitive associee a un lupus erythemateux aigu dissemine. Nouv.Presse Med. 9: 31-34 (1980).

29. Lee R.G.,Epstein O.,Jauregui H.,Sherlock S., Scheuer P.J.: Granulomas in primary biliary cirrhosis:A prognostic feature. Gastroenreology 81: 983-986 (1981).

30. Long R.G.,Scheuer P.J.,Sherlock S.: Presentation and course of asymptomatic primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 72: 1204-1207 (1977).

31. Ludwig J.,Dickson E.R.,Mac Donald G.S.A.: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). Virchows Arch.A.Path.Anat.and Histol. 379: 103-112 (1978).

32. Mackay I.R.: Chronic hepatitis. Canad med.Ass.J. 106: 519 (1972).

33. Mackay I.R.,Ritts D.E.: WHO handbook of immunological techniques. WHO Geneva. (1979).

34. Mac Sween R.N.M.,Sumithran E.: Histopathology of primary biliary cirrhosis. Seminars in liver disease Vol.1 No.4: 282 (1981).

35. Nakanuma Y.,Ohta G.: Histometric and serial section observations of the intrahepatic bile ducts in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 76: 1326-1332 (1979).

36. O Brian S.T.,Eddy W.M.,Krawitt E.L.: Primary biliary cirrhosis associated with scleroderma. Gastroenterology 62: 118-121 (1971).

37. Pares A.,Bruguera M.,Rimola A.,et al.: Renal tubular acidosis in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology 80: 681-686 (1981).

38. Popper H.,Schaffner F.: Non suppurative destructive cholangitis and chronic hepatitis. In: Popper H.,Schaffner F.(Eds.): Progress in Liver Diseases, Vol.3 (Grune and Stratton:New York): 336 (1970).

39. Popper H.: The problem of histologic evaluation of primary biliary cirrhosis. Virchows Arch.A.Path.Anat. and Histol. 379: 99-102 (1978).

40. Potter B.J.,Elias E.,Jones E.A.: Hypercatabolism of the third component of complement of patients with primary biliary cirrhosis. J.Lab.Clin.Med. 88: 427 (1976). 41. Potter B.J.,Elias E.,Thomas H.C.,Sherlock S.: Complement metabolism in chronic liver disease-catabolism in C1q in chronic activ liver disease and primary biliary cirrhosis. Gastroenreology 78: 1034-1040 (1980).

41. Rajaraman S.,Deodhar S.D.,Carey W.C.,Salanga V.D.: Hashimotos thyroiditis,primary biliary cirrhosis and myasthenia gravis. Am.J.Clin.Path. 74: 831 (1980).

42. Rick W.,Hausamen T.: Optisch-kinetischer Test zur Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum. Zeitschr.Analyt.Chemie Vol. 212: 267 (1965).

43. Rubin E.,Schaffner F.,Popper H.: Primary biliary cirrhosis.Chronic non-suppurative destructive cholangitis. Am.J.Pathol. 46: 387-407 (1965).

44. Sayers T.,Wiedmann K.H.,Berg P.A.: Demonstration of a trypsin insensitive subcellular antigen as a marker reacting only with sera from a subgroup of patients with cholestatic liver disease. Immunbiology Abstract.New York,Gustav Fischer Verlag 156: 195 (1979).

45. Sayers T.,Kirchhof M.,Stechemesser E.,Klöppel G., Berg P.A.: Nachweis komplementbindender Anti-ATPase-Antikörper in Seren von Patienten mit primär biliärer Zirrhose. Verh. Dtsch.Ges.Inn.Med. 86: 795 (1980).

46. Sayers T.,Leoutsakos A.,Berg P.A.,Baum H.: Antimitochondrial antibodies (AMA) in primary biliary cirrhosis. I. Seperation of the PBC antigen activity from mitochondrial ATPase activity. J.Bioenerg.Biomemr. Vol.13, Nos.5/6: 255-267 (1981).

47. Scheuer P.J.: Primary biliary cirrhosis. Proc.Roy.soc.Med. 60: 1257-1260 (1967).

48. Shapiro J.M.,Smmith H.,Schaffner F.: Serum bilirubin:a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. Gut. 20: 137- 140 (1979).

49. Sherlock S.: Primary biliary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). Gastroenterology 37: 574- 586 (1959).

50. Sherlock S.: The presentation of 100 patients with primary biliary cirrhosis. In: Schaffner F., Sherlock S.,Leevy C.M.: The liver and its diseases. Intern.Med.Book Corp. (1974).

51. Sherlock S.: Treatment and prognosis of primary biliary cirrhosis. Seminars in liver disease Vol.1 No.4: 354 (1981).

52. Strienz J.: Charakterisierung von zwei verschiedenen autoimmunen Lebererkrankungen mit Hilfe spezifischer serologischer Marker. Diss.Klin.Med. Tübingen (1984).

53. Thomas H.C.,Holden R.,Verrier-Jones J.,Peacock D.B.: Immune response to oX174 in man.Primary and secondary antibody production in primary biliary cirrhosis. Gut. 17.: 844-848 (1976).

54. Thomas H.C.,Potter B.J.,Sherlock S.: Is primary biliary cirrhosis an immune complexe disease? Lancet II: 1261 (1977) .

55. Thomas H.C.,de Villiers D.,Potter B.J.,et al.: Immune complexes in acute and chronic liver disease. Clin.Exp.Immunol. 31: 150-157 (1978).

56. Thomas H.C.,Epstein O.: Pathologic mechanisms in primary biliary cirrhosis. Springer Semin.Immunopathol. 3: 375-384 (1980).

57. Thomas H.C.: T cell subsets in patients with acute and chronic HBV infection,primary biliary cirrhosis and alcoholic induced liver disease. Int.J.Immunopharmacol. 3: 301-307 (1981).

58. Thomas H.C.,Epstein O: Immunologic aspects of the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. In: Berk P.D.,Chalmers T.C.(Eds.): Frontiers in Liver Disease. (Thieme-Stratton:New York): 269 (1981).

59. Triger R.D.: Primary biliary cirrhosis:an epidemiological study. Br.Med.J. 281: 772-775 (1980).

60. Walker J.D.,Doniach D.,Roitt I.M.,Sherlock S.: Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. Lancet I: 827-831 (1965).

61. Wands J.R.,Dienstag J.L.,Bhan A.K.,Feller E.R., Isselbacher K.J.: Circulating immune complexes and complement activation in primary biliary cirrhosis. N.Engl.J.Med. 298: 233-237 (1978).

62. Weckenmann U.,Weber P.,Klöppel G.,Stechemesser E.,Berg P.A.: Nachweis von Antikörpern gegen ein zytoplasmatisches Antigen bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose (PBC) und ihre Bedeutung im Hinblick auf Krankheitsaktivität und Prognose. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 88: 1057-1061 (1982).

63. Wiedmann K.H.,Sayers T.,Stechemesser E.,Kirchhof M., Berg P.A.: Klassifizierung chronisch cholestatischer Leberkrankheiten mit Hilfe verschiedener antimitochondrialer Antikörper. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 86: 799-802 (1980).

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. P.A.Berg, dafür danken, daß er mir mit seiner menschlichen Art, auch im Umgang mit dem Patienten, ein wichtiger Lehrer war.

Danken möchte ich besonders auch Frau Dr. med. Reinhild Klein, die mir fachlich und menschlich eine große Hilfe war.

L E B E N S L A U F

Stefan Martin Dipper

3.9. 1953	Geburt in Stuttgart
1960 - 1973	Grundschule und Gymnasium mit Abitur als Abschluß
1975 - 1977	Ausbildung zum med.-tech. Laborassistenten
1977	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig Maximilian Universität München
1979	nach Ärztl. Vorprüfung Wechsel an die Eberhard Karls Universität Tübingen
1980	1. Abschnitt der Ärztl. Prüfung
1983	2. Abschnitt der Ärztl. Prüfung
5.4. 1984	schriftl. Teil des 3. Abschnitts der Ärztl. Prüfung
8.5. 1984	mündl. Teil des 3. Abschnitts der Ärztl. Prüfung
1.10. 1984	Beginn der beruflichen Tätigkeit in den Fachbereichen Chirurgie, Innere Medizin und Allgemeinmedizin.